Ano 1945
Tomo 43
Fascículo 3

IMP. INST. OSW. CRUZ
— LIBRARY —
22 APR 1947
SERIAL C.S.A-7
SEPARATE

MEMÓRIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Rio de Janeiro - Brasil

1946
IMPRENSA NACIONAL
RIO DE JANEIRO — BRASIL

ÊSTE FASCICULO COMPLETA O TOMO 43 (1945)

ÍNDICE

Tomo 43 Dezembro, 1945 Fascículo 3

Páginas

SOUZA-ARAUJO, H. C. DE — A Leprosaria de Colonia (Koeln-Melaten) e os seus sábios Estatutos 379/390

PENNA DE AZEVEDO, A. e CARDOSO, RITA A. DE ALMEIDA — Carcinoma primário do pâncreas 391/430

ROCHA LAGÔA, F. DA — Imunidade e permeabilidade celular 431/456

DUARTE, EITEL — Histoplasmose 457/494

DIAS, EMMANUEL, LARANJA, FRANCISCO S. e NOBREGA, GENARD Doença de Chagas 495/582

SOUZA-ARAUJO, H. C. DE — O problema da lepra na América do Sul. Capítulo I — Colônias Européias 583/598

As **MEMÓRIAS,** órgão oficial do Instituto Oswaldo Cruz, editadas sob a direção do Dr. H. C. de Souza-Araujo, são reservadas, exclusivamente, à publicação de trabalhos nêle realizados, e aparecerão em fascículos bimensais ou trimensais.

Tôda a correspondência deverá ser dirigida à:

REDAÇÃO DAS MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ
CAIXA POSTAL 926 — ENDERÊÇO TELEGRÁFICO: "MANGUINHOS", RIO
RIO DE JANEIRO — BRASIL

MEMÓRIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo 43 Dezembro, 1945 Fascículo 3

A Leprosaria de Colônia (Koeln-Melaten) e os seus sábios Estatutos

pelo

Dr. H. C. de Souza-Araujo

Colônia foi fundada no ano 50, pelo Imperador Romano CLAUDIUS, a pedido da sua mulher AGGRIPINA. Após a morte desta Imperatriz passou a chamar-se "Colonia Aggripina" ou "Aggripinensis" e tornou-se a Capital da "Germania Secunda", com o privilégio de "Jus Italicum".

Situada à margem esquerda do Rheno, era um retângulo cercado de muros, com quatro portões que foram restaurados e convertidos em museus. Sede de Bispado desde 313, foi em 330 tomada pelos Francos e em 475 passou a residência do Rei CHILDERICO. CARLOS MAGNUS elevou-a à Metrópole dos Bispados do Baixo Rheno e parte da Westphalia, sendo seu primeiro Arcebispo HILDEBOLD (785-819), que iniciou a construção da sua famosa Cathedral, e de cujos successores, o ilustre BRUNO (953-965), Arquiduque da Lorena, foi o primeiro Arcebispo investido de *jurisdição temporal*. Foi neste período de poder temporal dos Arcebispos que, em 1180, lhes coube o Ducado da Westphalia, com a divisão do Ducado da Saxônia. E é a partir dêste ano de 1180 que aparece na História o leprosário de Colônia, *"Koeln-Melaten"*, onde, diz a lenda, Santa ELISABETH DA HUNGRIA ia curar os leprosos.

Colônia, muito antes da fundação da sua Universidade, já tinha a fama de sede do saber, graças à atividade e esforços dos Dominicanos e de ele-

* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.

mentos notáveis da Ordem dos Mendicantes. O Papa URBANO VI, atendendo aos desejos do Conselho da Cidade, concedeu-lhe, em 21 de Dezembro de 1388, permissão para fundar um *Studium generale*, que foi organizado sob o modêlo da *Sorbonne*, com uma escola de Teologia e Direito Canônico, e tôdas as demais faculdades reconhecidas, inclusive a de Medicina.

Conta R. J. SCHAEFFER (1), sob o título de "Atestado de Lepra nas Actas da Faculdade de Medicina da velha Universidade de Colônia", que desde os seus primórdios esta faculdade tinha autoridade para julgar sôbre os casos suspeitos de *Lepra*. O *"Siechenhausen zu Melaten in Koeln"* (Hospício de Leprosos de Colônia) era uma instituição conhecida desde o fim do século XII, que recebia leprosos não só da cidade de Colônia como de todo o Baixo Rheno. Nos primeiros tempos os próprios leprosos examinavam as pessoas suspeitas, candidatas ao internamento. A partir de 1455, diz SCHAEFFER, êsse diagnóstico passou a ser feito pela Faculdade de Medicina, lavrando-se um protocolo de cada caso, no livro do Decanato. O primeiro dêstes livros desapareceu; o segundo e o terceiro, que abrangem, respectivamente, os períodos de 1491 a 1624 e de 1624 a 1708, encadernados em couro, estavam no Arquivo de História de Colônia antes da Primeira Grande Guerra. Nestes dois livros do Decanato figuravam 183 protocolos, sendo 37 de mulheres e 146 de homens. Do total de pessoas examinadas para diagnóstico da lepra figuravam 41 padres e outros religiosos. Taes exames eram feitos na casa de um dos Professôres, de preferência na do Decano, e às vêzes, colaboravam nêles os bedéis dos professôres e os licenciados em medicina. Diz SCHAEFFER que em 1658 (data que nos parece errada), os Provedores do Leprocômio designavam, para proceder tais diagnósticos, um Júri de três mulheres, chamadas *"Proversche"* e três homens, *"Provemeister"*, obrigado a fornecer a cada examinado um atestado (*Lepraatteste*): 1.°, de higidez, se o examinado fôsse sadio; 2.°, de doente, se se tratasse de leproso, e 3.° de suspeito, caso em que o paciente era obrigado a comparecer a um novo exame, um ano após.

Confirmado o diagnóstico de lepra o doente era obrigado a segregar-se da sociedade humana. SCHAEFFER transcreve uma série de protocolos dêsses exames, da qual damos a seguir o resumo do n.° 1, datado de 12-XI-1491, referente a HELWICUS DE WISSENBORCH, religioso, Pastor em Bleide. O seu exame foi feito na casa de ADRIANUS DE BREDA, Doutor em Medicina e Professor de Artes. Os peritos foram: BAU, BREDA, DORDRACO e o Licenciado KEMPIS. Os honorários dos Doutores foram de um florim-ouro, então correspondente a 45 marcos, e o do Licenciado 5 marcos em prata.

PROF. DR.
REINER MÜLLER
PROFESSOR FÜR HYGIENE UND BAKTERIOLOGIE
DIREKTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTS
DER UNIVERSITÄT KÖLN

KÖLN-LINDENTAL 18.12.29.
Gleueler Str. 77

Herrn Dr. med. H. C. de S O U Z A - A R A U J O
R i o de Janeiro. Instituto Oswaldo Cruz

Sehr geehrter Herr Kollege!

Ich danke Ihnen bestens dafür, dass Sie der Bibliothek des Hygienischen Instituts Ihr ausgezeichnetes Werk " L E P R O S Y Survey made in fourty countries (1924-27)" übersandt haben. Es hat bisher ein solches Werk gefehlt; und besonders erfreulich sind die vielen schönen und instruktiven Bilder darin.

Vielleicht interessieren Sie die zwei beiliegenden Bildchen: In Köln haben im Mittelalter die Leprösen eine grosse Rolle gespielt. Ein Stadtteil, "Köln-Melaten" hat noch jetzt seinen Namen von den Leprösen, die damals "Melaten" hiessen, wie ja noch heute in der holländischen Sprache diese Kranken einen ähnlichen Namen haben. Diese Leprösen mussten in der Leprakolonie in Melaten wohnen, waren organisiert; und diese Organisation hatte ein eigenes "Sigillum leprosorum coloniensium" . Am Tage durften sie in der Stadt Köln , besonders an den Türen der Kirchen betteln; aber sie mussten dabei mit einer Klapper darauf aufmerksam machen, dass sie Lepröse seien. Dar Bildchen "Lepramann" stellt einen solchen Leprösen mit einer Warnungsklapper dar. Der letzte Lepröse ist im Jahre 1712 in Köln gestorben. - Die alte medizinische Fakultät der Universität Köln (gegründet 1388) besass ein besonderes Ansehen darin, Lepra zu diagnostizieren.

Mit vorzüglicher Hochachtung
Ihr sehr ergebener

Rr. Müller

Direktor des Hygienischen Instituts

Noutros arquivos da Alemanha havia protocolos de diagnóstico de lepra anteriores a êsse de 1491.

Na suposição de que o "Bairro de Leprosos de Colônia" haja desaparecido, em conseqüência dos bombardeios da cidade, nesta segunda Grande Guerra, resolvemos publicar o *fac-simile* duma carta que dali recebemos, há

tempos, com as duas preciosas fotografias que a acompanhavam. E' esta a tradução da carta:

"Muito prezado senhor Colega: Agradeço-lhe muito ter enviado à biblioteca do Instituto de Higiene o seu excelente livro "LEPROSY survey made in fourty countries (1924-27)". Até agora faltava uma tal obra, e dela são especialmente apreciáveis as muito bonitas e instructivas ilustrações. Talvez interessem ao senhor as duas pequenas figuras juntas: Na cidade de Colônia

coubera aos leprosos, na Idade Média, um grande papel. Um bairro, "Koeln-Melaten", conserva até agora o seu nome dos leprosos, que naquele tempo eram chamados de "Melaten", como ainda hoje o são na língua holandesa. Êsses leprosos eram obrigados a viver na Colônia dos Leprosos, e eram organizados, e a sua organização tinha o seu próprio "Sigillum leprosorum coloniensium". Durante o dia êles podiam mendigar na cidade de Colônia, especialmente à porta das igrejas, mas com a sua matraca deviam fazer saber que eram leprosos. A figura "Lepramann" representa um dos tais leprosos com uma matraca de aviso. O último leproso morreu em 1712 na cidade de Colônia. A velha Faculdade de Medicina da Universidade de Colônia (fundada em 1388) tinha reputação especial quanto ao diagnóstico da lepra"...

Dum precioso artigo de JOHANNES ASEN (2), com o resumo dos sábios Estatutos da Leprosaria de Colônia, damos a seguinte tradução feita a nosso pedido pelo falecido Bibliotecário do Instituto Oswaldo Cruz, Sr. ASSUERUS HIPPOLYTUS OVERMEER, que era holandês, e por ter êle proprio considerado imperfeita essa tradução, incluímos aqui as páginas *fac-similes* do referido artigo de ASEN para que os melhor conhecedores do alemão antigo façam e publiquem uma tradução mais perfeita para benefício dos nossos leprólogos.

No final dêste artigo incluímos duas ilustrações, uma representando o monumento romano, com a Loba e a inscrição "Colonia Aggripina" e a outra a famosa cathedral, ao lado da ponte dos HOHENZOLLERN sôbre o Rheno, de fotografias tomadas por nós, pouco mais dum ano antes da Segunda Grande Guerra (1 de Maio de 1938), na mesma hora em que HITLER fazia no *stadium* de Colônia, uma das suas arengas a uma multidão louca, e sob ensurdecedor barulho dos megafones...

Nota do tradutor: De algumas palavras não posso garantir a tradução exata.

(Traduzido da revista "LEPRA", 1913 — Vol. 14 N.º 2 pp. 70-72)

"Eine Leproseordnung von Melaten bei Koeln aus dem I6. Jahrhundert."

Mitgeteilt von Dr. JOHANNES ASEN, Bonn

Os estatutos do leprosario de Melaten, perto da cidade de Colônia. — Comunicação do Dr. JOHANNES ASEN, de Bonn.

"De todos os leprosários, situados no Baixo-Rheno, o de Melaten, perto da cidade de Colônia, era o mais importante, êle é mencionado pela primeira vez entre 1180 e 1189. O exame dos candidatos a recolhimento era inicialmente apenas feito pelos próprios doentes do Leprosário, mas desde a terceira quarta parte do 15.º século também pelos membros da Faculdade de Medicina da Universidade de Colônia. O exame, feito em Melaten, era muito conhecido e em 1451 o Conselho Municipal de Colônia lhe chamava o superior do País, e diversas cidades, situadas no Rheno Baixo, como sejam Kalkar, Kleve, Neuss e outras, exigiam dos seus leprosos um atestado de Melaten. No Arquivo Municipal da cidade de Colônia existe um exemplar duma

prescrição exata do processo de exame, assim como de certificados, nela baseados, do 16.º século. A peça, que mostra em parte adicionamentos, feitos mais tarde por uma pessoa mas sem grande importância, não apresenta data, mas, pelo seu estilo, deve datar do 16.º século, o que não impede que os estatutos datem de tempo ainda mais antigo. No fim do fasciculo, que contém, além dos estatutos, ainda observações do oficial

Monumento romano nos limites da velha cidade murada, a "Colonia Aggripina", como existia em 1938. Junto à coluna-pedestal da Loba Romana, que presidia, aos primitivos chafarizes, se vê a senhora espôsa do autor.

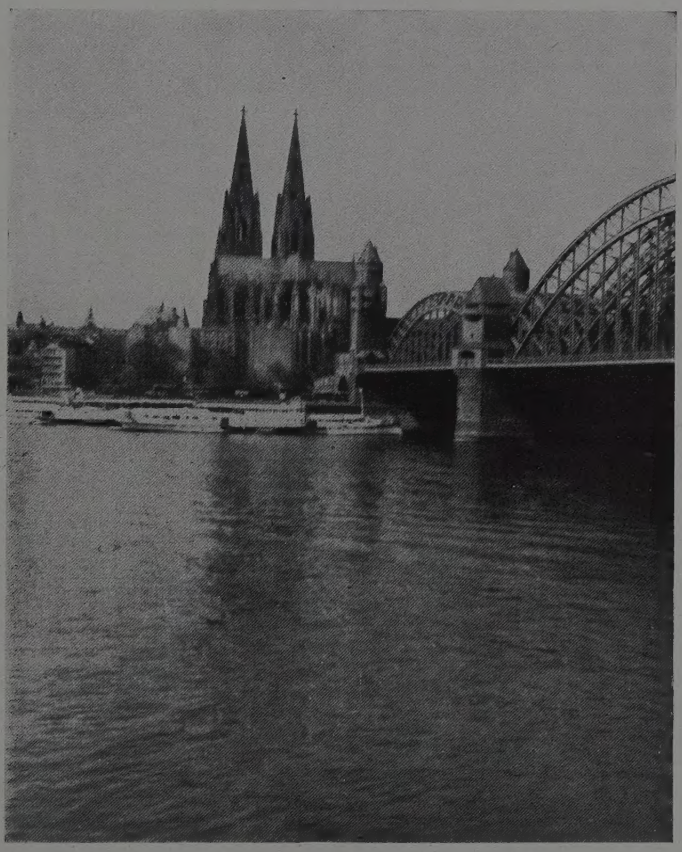
(Foto Dr. Souza-Araújo, 1-5-1938)

esmoler, encontra-se também um atestado de leproso da cidade de Haarlem (Países Baixos), que o oficial esmoler copiara sem dúvida para si para o seu exercício.

Estatutos dos Provedores do grande Melaten, perto de Colônia, sôbre o exame: Nós, Provedores, queremos, como convêm, que a banca examinadora, para admissão ao grande Melaten, seja juridicamente com-

posta pelo menos por três mulheres e por três homens, e que as pessoas, que devem fazer os exames, sejam, em boa consciência, pessoas honestas, de sorte que o exame seja feito com tôda a seriedade.

Primeiro: na falta dum dos seis examinadores, devem os Provedores admitir, conforme as suas opiniões, uma outra pessoa competente no lugar vago, e a pessoa, assim admitida, deve fazer o seu juramento, antes de ser admitido ao exame do doente. A fórmula do juramento segue mais adiante.



A cathedral de Colônia, cuja construção foi iniciada no século IX pelo Arcebispo *Hildebold*, Arquiduque da Lorena. Incendiada em 1248, em 1261 o Arcebispo *Konrad von Hochstaden* começou a sua reconstrução, que sòmente terminou no século XIX, sob novos planos e fundamentos.

(Foto Dr. Souza-Araújo, 1-5-1938)

Com tôda a seriedade exigimos nós, os Provedores, que não se aceitem presentes nem donativos, nem em segrêdo, nem públicamente, da pessoa, que vai ser examinada, pois cada examinador deve contentar-se com o que tem, não prejudicando em coisa alguma nem o Tribunal nem os seus juízes; no caso de alguém dos seus examinadores se tornar cego ou enfêrmo para sempre, de sorte que já não possa, por causa da sua

moléstia, fazer um exame direito, deve-se mandar aviso aos Provedores, que farão o melhor e com tôda a seriedade, para que o exame seja de novo feito por seis examinadores.

Nós, Provedores, queremos também, como rezam os estatutos, que os doentes sejam vistoriados com luz do dia, entre uma e meia hora depois do nascer do sol e uma hora e meia antes do ocaso; nos dias escuros não se fará vistoria, e isso nós, Provedores, mandamos sob pena de castigo severo. Também queremos nós, os Provedores, que o candidato, desejoso de ser examinado, seja pedido despir-se de acôrdo com as regras de decência.

Também queremos nós, Provedores, e recomendamos sèriamente, que as opiniões sejam dadas na forma das prescripções, com eventuais anotações. Damos aqui a fórmula verbal do estatuto: Senhor doente, examinamos-te todo de acôrdo com tôdas as exigências e com tôda a sinceridade do nosso Tribunal, mas não conseguimos achar em ti signais de lepra, e por isso, declaramos-te momentâneamente são e livre de doenças, e como atestado disso, dar-te-ão certificado oficial, como tu queres. E essa é a fórmula do julgamento de pessoa sã. Caso o candidato esteja doente, deve-se declarar sucintamente: Job doente, passamos vistoria no teu corpo de acôrdo com as formalidades decentes e sinceras do nosso Tribunal e vimos que tu ês um doente e leproso e, conseqüentemente declaramos-te doente e leproso; não há duvida, bem queríamos dizer-te palavras que tu gostarias de ouvir, mas por causa do nosso juramento, que temos que manter, temos que declarar-te a verdade; por isso ficarás aqui e tornar-te eis um filho da vida eterna, pois as tuas condições são taes quais nós declaramos.

Também no caso de estabelecer-se um prazo para um suspeito de lepra voltar ao exame, dir-se-á sucintamente: Sr. Job, passamos vistoria no teu corpo de acôrdo com as formalidades decentes e sinceras do nosso Tribunal, e devemos declarar-te que não podemos dar-te no momento uma opinião definitiva, e por isso, pedimos-te voltar no mês de Maio próximo ano, porque então esperamos poder dar-te uma resposta definitiva.

Nós, Provedores, exigimos também que não se expresse uma opinião leviana em caso de saude ou lepra duvidosa, pois, caso se encontrem no corpo da pessoa em exame coisas duvidosas, deve-se pedir-lhe voltar dentro de um ano ou de um ano e meio, conforme fôr justo e oportuno, e se, por acaso, depois do novo exame, não se puder decidir se a pessoa tem saúde ou tem lepra, deve-se chamá-la de novo e declarar, por atestado oficial, que lhe deve ser entregue, que não se conseguiu decidir se êle está doente ou não, pois em assuntos tão graves é humano duvidar, e sentenciar em casos duvidosos traz incômodos à consciência.

Fórmula do juramento

Prometo-vos, muito estimados e sábios Senhores Provedores, e na presença dos meus colegas jurados, que ajudarei a examinar o candidato por vistoria, com tôda a minha capacidade, e que não darei outra opinião senão baseada na minha consciência sincera, e juro que não inspecionarei pessoa alguma em segrêdo e não prejudicarei pessoa alguma por escrito, por gestos, ou de qualquer maneira, e juro também que não revelarei os sinais de saúde ou de lepra à pessoa alguma, senão às pessoas, admitidas ao exame.

Também, quando se vai examinar as pessoas apresentadas, deve-se abster-se, durante o exame, de qualquer conversa ou alusão jocosa e de coisas semelhantes, estranhos ao exame, e, se se quer falar à pessoa em exame, deve-se fazer isso, depois da pessoa ter recebido o julgamento.

Outra fórmula de juramento:

Eu, fulano ..., juro pelos Santos e prometo que serei fiel aos Senhores e a êsse Tribunal, e que serei obediente aos meus superiores nos assuntos necessários: prometo também que manterei e defenderei a justiça dêsse Tribunal, e que serei obediente e útil o mais possível; juro também que não inspecionarei nem julgarei pessoa alguma, sem licença do chefe dos examinadores e dos meus confrades; prometo também julgar honestamente tôda pessoa, apresentada a êsse Tribunal para exame das suas moléstias ou de suas enfermidades, de acôrdo com a minha inteligência, sem favores e sem subôrno, sem ódio e sem inveja, e que manterei em segrêdo, o que tiver que manter em segrêdo, e que não terei ódio ou inveja de membro algum dêste Tribunal. Que Deus me ajude e Seu Santo Evangelho.

Segue o certificado de Haarlem.

Para conhecimento de todos os interessados, declaro que os meus jurados da Capela de São Jayme, perto de Haarlem, examinaram e inspecionaram com todo o cuidado um homem, chamado Michael von der Hove, que declaramos momentâneamente leproso, e, por isso, êle deverá mendigar com bastão (vliegers?), tendo no peito uma matraca, e na cabeça um chapéu preto, e vestido de roupa branca, sem outra roupa, sendo a duração dêste atestado de quatro anos, sem apelação. Para conhecimento da verdade nós, jurados, ordenamos que êste atestado receba o nosso sinete, com a data do ano, do dia e do mês.

VI.

Eine Leprosenordnung von Melaten bei Köln aus dem 16. Jahrhundert.

Mitgeteilt von

Dr. Johannes Asen, Bonn.

Von allen Leprosenhäusern am Niederrhein war das zu Melaten bei Köln das älteste und bedeutendste; zwischen 1180 und 1189 wird es zuerst erwähnt. Die Untersuchung der hier Aufzunehmenden wurde anfangs nur durch die Siechen selbst ausgeführt, seit dem dritten Viertel des 15. Jahrhunderts auch durch die Mitglieder der medizinischen Fakultät der Universität Köln.[1]) Die Untersuchung zu Melaten war weithin bekannt, 1451 bezeichnete der Rat von Köln sie als die oberste im Lande, und manche Städte am Niederrhein, wie Kalkar, Kleve, Neuß u. a. forderten von ihren Leprösen ein Attest von Melaten. Eine genaue Vorschrift über die Art der Untersuchung und die darüber auszustellenden Schaubriefe aus dem 16. Jahrhundert befindet sich im Kölner Stadtarchiv. Das Stück, das teilweise Zusätze einer späteren Hand aufweist, die aber ohne Bedeutung sind, ist nicht datiert, doch stammt es dem Schriftcharakter nach aus dem 16. Jahrhundert, was aber ein höheres Alter der Ordnung selbst nicht ausschließt. Am Ende des Heftes, das außer der Ordnung noch Notizen des Offermanns, der die Schaubriefe schrieb, enthält, befindet sich auch ein Leprosenzeugnis aus Haarlem, das der Offermann wohl als Stilübung für sich abgeschrieben hat.

Ordnung der provisoren zu groesen Melaten buyssen Collen, belangt de proebe. Wyr provisoren willen, alß byllich ist, dat unsere herren prove heir zu den groesen Melaten obrechtich besessen werde zum mynsten drey frauwen und drey menner proifmeistere, und dat de jeniche, de an und zu der proeben gelaessen werden, suyllen nag form yres eydes und gueder consientien unstraiflichen sych bewysen in den saichen, so de probe in allermaessen beruerent.

Item zum iersten, so wanhe sich begebt, dat dair jemantz von den seeß proefmeisteren doitzhalben verscheiden ist, soll man ersoechen de provisoren zur zeit und eyne andere lebendige bequeme persone yn stat der doeter annemen zu der proben, nach willen der selbigen provisoren, und de also angenommen persone sall ieren eidt doen beruerende die prove, ehe man sy laiß beisytzen myt zu der beseheung, wilches eydtz form heir unten beschriben steit.

Item hoichlich, vestlich und ernstlich willen weir provisoren, dat man gene geschenk ader leifniß neme, heimlich ader oeffenbar, von jemants herkoement sich laissen zu besehn, dan eyn jeclicher proefmeister sall myt dem synen sich laissen genuegen und dem hoeve und synen beysytzeren nyet aftrecken in jenicher wysen; dan wehr saiche, dat jemant von den seeß proif-

[1]) Vgl. O. v. Bremen, Die Lepratuntersuchungen der Kölner medizinischen Fakultät von 1491—1664 (Westdeutsche Ztschr., Heft 18, p. 65—77) und J. Asen, Das Leprosenhaus Melaten bei Köln (Bonner Dissert. 1908).

meisteren blynt oder anders gebrechlich wurt, so dat der selbige syner krenckten halben net myt alhem deinet uf der proben, sulchs sall men den provisoren kundtoen layssen, umb yre besten zu vursehn und ernstlichen myt flyß der proben zu helfen, up dat de prove nuemermehr en sy aene seeß beisitzere zum mynsten.

Item weir provisoren wyllen auch, wehe vurgeschriben, dat man im lychten dage, wannehe de soenne antherhalf oere moergens uf gewest ist, und des avents antherhalf oere staen wuerdt, besehn sall, des selben glichen yn duesteren daegen sall men nyet besehn, und auch willen wyr provisoren dit euch bevolen und gebotten haben uf phene unsere myrcklicher straefong und ub euwere conscientie in allermaissen ernstlich. Und auch willen wyr provisoren allet, wehe vurschreven, dat men de ankommende luedt, begerent sych zu besehn, gantz nach gueder alter ersamlicher formen layß ire cleider außtoen, wehe waell villicht dat man sy klaerlichen aussetzich bedeucht zu syn.

Item vort wyllen weir provisoren und gebieten ernstlichen, dat man nach forme der breven die oertelen von sich aussprechen sall, und forder noch af noch zu noch derby setzen, und ist dyt de forme der aussprechlicher oerdung von wort zu wort. Sych Jobel, wyr haint dich besehn nach ersamlicher und uprechtiger formen unssers hoeves, so enkunnen wyr an dyr geine zeichne der aussetzicheit vinden, darumb so wysen wyr dich up dysse zeit reyne und gesunt von siechen krenckten, des zu urkunt sal man euch breve und segel geven, ist, das yr des begert. Und dyt jetzgenant ist de forme des oertels der gesuntheit. Item wanhe sy kranck synt, sall man alsus kuertzlich saegen: Sich Jobel, wyr hant dich besehn nach eirsamlicher und ufrechtiger formen unsers hoefs, so vinden wyr an euch als an eynem krancken und seichen manne und wysen darumb euch kranck und seich, wyr wulten euch leber sagen, das yr gerne huert, doch unsers eitz halben, den wyr getaen hant, moessen wir euch, das recht ist, saegen, herumb so wyllet heir innen geduelt haben, so werdt yr eyn kint des ewichen lebens, dan it ist antherß net myt euch, dan als myr euch sagen.

Item wanhe man eigentlichen bestimpt eynem fryst zu einichem mande wyther zu koemen, sall man alsus kuerzlichen aussprechen: Sich Jobel, wyr hant dich besehn nach ersamlicher und ufrechter form unsers hoefs, so dan en sagen wyr dyr eitzunt uf dyß oere geyn eygentlich bescheit, dan wyr bescheiden dich wyther zu unß zu koemen im mey dys kompstigen jaers, want alßdan hoffen wyr euch eyn eygentlich bescheit zo geben.

Item wyr provisoren willen ouch ernstlichen, dat men net lichtlichen eyn eygentlich ordel von sich engeve in zwivelhafticher gesontheit oder seicheit, dan wanhe men myrcklichen an der gestalt des besehende menschen zwivel befindet, sall men alßdanigen mynschen bynnen jairs oder anderhalven jair nach byllicheit und gelegenheit bescheiden weder zo koemen, und sulches also dick, as des sich wurde eigen, und deme so nae wanhe it sich begeve, dat men nae solicher wederbescheidong net entkoent eygentlichen erkennen an dem mynschen of seicheit of gesontheit, sall men denselben luden alßdan breve und siegel geven darvan, dat men net eigentlichen have moegen erkennen

gesontheit oder kranckheit oder seicheit, want in sere swaeren sachen zo zwivelen ist mynschlich, und zwivelhaftigen sachen geringe de sentencie steger afzowerfen, ist ain zwivel sorglich der selen.

Forme der sicherong.

Ich geloven euch N. yn stat unser hoichachtbaren und wisen herren provisoren und in entgeygenwordicheit diesser beygeswueren, dat ich de ankoemende lude wil helpen myt flys besehn, nach allem mynem vermogen, und gein andere ordel von myr geben en will, dan nae uißwysong ufrechter conscientien, und geloben, das ich geinen mynschen heimlichen besehen en will, noch myt allem geinen beschedigen en will, myt worden, schriften, myt gebeire, noch yn geynerley weiß, und ich globen, de zeichen tuischen der seicheit und unseicheit geinen mynschen leren will myt worden oder myt schriften in geinerley weiß, dan denselben zur proben angenomen.

Item wanhe zo ziden, so men de ankoemende lude besehn wyrt, sall men sich uf der proven myden van allem anderem fremden klaffen, lachongen und der glichen saechen, de net antreffent dat besehn, dan hait men ader will men ommers mehe vorder myt den luden sprechen, solichs sal men doin, wanhe sy ire ordel untfangen hant.

Item forme des eidz eitzunder gebruchlich.

Ich N. swueren zu den heilgen und geloben, dat ich euch und vort dyssem hove getruwe wyll syn und hoilt, und unserem oebersten in zeimlichen und geburlichen sachen gehoersam zo syn, des hoefs gerechticheit und alle gehoersamheit, nuetzicheit, ehr sambt altem gebruch nach myne vermoegen ze halden und beschirmen, keinen mynschen buyssen urloef des proefmeisterß und der medebroder zo besehn of zu ordelen, und wat personen auf dyssen hoef und proef kuemen, umb ire krenckten und gebrechen zo wyssen, sall ich nag meinem besten wyssen und verstant, net nach gunst oder gabe, noch um haeß oder nydt, recht urtelen, und wat heimlich weirt gebotten, sall ich heimlichen halten, und in keyne persone dyß hoves haß oder nydt tragen, alß myr gott help und syne hillichs evangelium.

Es folgt der Schaubrief von Haarlem.

Kenlicht tzo allen leuden hoc, dat mein gemein geschworen von St. Jacobs Capell buyter Harlem geproeft und mit aller nerstigeit besehen hebben ein mans person genomt Michael von der Hove, wilcken wy nu ter tyt melaets utgeven beschmett tzo wesen met lazarie, waer umme daer hy gern sall mit vliegers ein klepp hebbende auf die borst, eine schwarte hoedt upt hoift, bekleidt mit einem weiten bandt, sonder ander baendt, und diesen bref außseinde tzo vier jaren, ist doet und tzo net. In kenniße der worheit so hebben wy gemeinde verschworen vorschreifen diesen bref besigelt mit unserem gemeinen siegel in jaer, dag und monat.

BIBLIOGRAFIA

1 — SCHAEFFER, R. J.

1912. Die Lepraätteste in den Akten der medizinischen Fakultaet an der alten Universitaet Koeln.
Verhdlg. d. dtsch. Natur. Vers., Karlsruhe. 1912. Resumo in LEPRA, Vol. XIII, N.° 4. pp. 249-252. 1913.

2 — ASEN, JOHANNES

1913. Eine Leproseordung von Melaten bei Koeln aus dem 16. Jahrhundert. LEPRA, Vol. 14, N.° 2. pp. 70-72.

Os *clichés* deste trabalho foram fornecidos à Imprensa Nacional pelo seu autor.

Carcinoma primário do pâncreas

pelos Doutores

A. Penna de Azevedo e Rita A. de Almeida Cardoso

(Com dois gráficos e 14 figuras)

A situação anatômica do pâncreas, em relação íntima, também funcionalmente, com diferentes órgãos da cavidade abdominal, constitui, certamente, um dos maiores impecilhos ao conhecimento geral das condições patológicas próprias àquele órgão. Para tanto, basta referir a tendência, ainda hoje, em seguir a velha praxe, ao considerar-se o órgão em duas porções distintas, em vista das manifestações sintomáticas, separando-se claramente os processos patológicos localizados na cabeça, dos localizados no corpo e cauda. Isso, certamente, porque as lesões do pâncreas são reconhecidas físio-patològicamente tão sòmente pelos sintomas indiretos que determinam. A pouca praticabilidade do exame direto do órgão e a dificuldade interpretativa radiológica atual muito influem para que não possam ser ajuizadas convenientemente as lesões do pâncreas, tornando cada vez mais importantes as manifestações funcionais específicas, ainda parcialmente conhecidas, como os elementos de maior significação diagnóstica. Êsse o motivo de ser, com freqüência, verdadeira surprêsa clínica o reconhecimento necroscópico de lesões pancreáticas. Os blastomas primários do pâncreas não fazem exceção a essas considerações, pois, em muitos casos, tornam-se conhecidos, apenas, na fase final de sua evolução ou ao exame necroscópico e raramente em seu início.

Por tal razão decorre a variabilidade das cifras em relação à incidência do tumor. As estatísticas de diferentes autores referem como incidência do carcinoma primário do pâncreas, os seguintes números, respectivamente entre o total das necrópsias e os casos de câncer: 0,8% e 1 a 2% (Kiefer); 0,63% e 5,3% (Hick e Mortmer); 0,29% e 3,7% (Gruber); 1,5% e 61% (Epinger). De um modo geral, o valor das estatísticas deve ser considerado duvidosamente, pois nem sempre o diagnóstico histológico foi realizado e, por êsse motivo, não é impossível uma confusão com o carcinoma do duodeno ou com o das vias biliares.

* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.

Em relação à localização do carcinoma na cabeça, no corpo e na cauda, são também variáveis as referências. Desde 1908, CHAUFFARD acentuava a necessidade de serem os tumores do pâncreas considerados em dois grupos principais; o do câncer pancreático-biliar e o do câncer pancreático-solar, já considerados raros, os casos de câncer do corpo.

Segundo diferentes estatísticas, o carcinoma do corpo e cauda do pâncreas ocorre em 15% (LEVY-LICHTMANN); 32% (EUSTERMANN e WILBUR) 33% (RIESE); 46% (HICK — MORTMER).

O carcinoma primário do pâncreas ocorre com mais freqüencia no homem do que na mulher, na proporção de 3:2 a 4:1. E' mais freqüente do 5.º ao 7.º decênio da vida. Já foram referidos casos em indivíduos jovens, como o de KÜHN, em criança de 15 meses; o de BOHN em criança de seis meses e o de ROKITANSKY em recém-nascido.

Os conhecimentos clínicos sôbre o carcinoma primário do pâncreas datam de 1857 quando, sôbre o assunto, escreveu DA COSTA. Atribui-se a MONDIÈRE ter feito referências escritas a êle, em 1836. ANCELET, em 1864, o menciona na sua monografia (HICK e MORTMER).

Contudo, BARD e PICK, em 1888, foram os primeiros a descrever o seu quadro clínico, admitido como clássico para os casos de carcinoma primário da cabeça, hoje referido como síndrome de BARD e PICK.

A síndrome característica de BARD e PICK consiste em um grupo de sinais clínicos permitindo chegar ao diagnóstico da doença.

Os seus autores assim a referem, no item 1 das suas conclusões: "Ictère sombre toujours progressif et sans rémissions; distension énorme de la vesicule biliaire, facilement perceptible à la palpation; ausence d'aumentation de volume du foie; température habituellement hyponormale; amaigrissement et cachexie rapides; court durée de la maladie".

A icterícia é um sinal muito freqüente. Em 400 casos de icterícia, HARTMAN encontrou como causa, o carcinoma primário em 11,75%. Constitui um dos sinais mais comuns do carcinoma da cabeça, em contraste com o carcinoma do corpo e cauda. Nos casos de DUFF, cita-se a icterícia 13 vêzes, em 16 casos de carcinoma da cabeça. Nos casos de HICK e MORTMER, a icterícia era presente em 50%.

A dor, com localização abdominal, é um dos sinais mais freqüentes, podendo manifestar-se sob diferentes formas, variando desde uma dor ligeira ao tipo mais cruciante e paroxístico. Manifesta-se como intensa dor localizada no epigástrio, podendo irradiar-se ràpidamente para os bordos costais

e mesmo ao tórax, para as regiões posteriores; sob a forma de uma cólica no hipocôndrio direito, irradia-se para a região escapular direita, semelhando a cólica hepática por cálculos biliares ou, ainda, sob a forma de uma crise do-

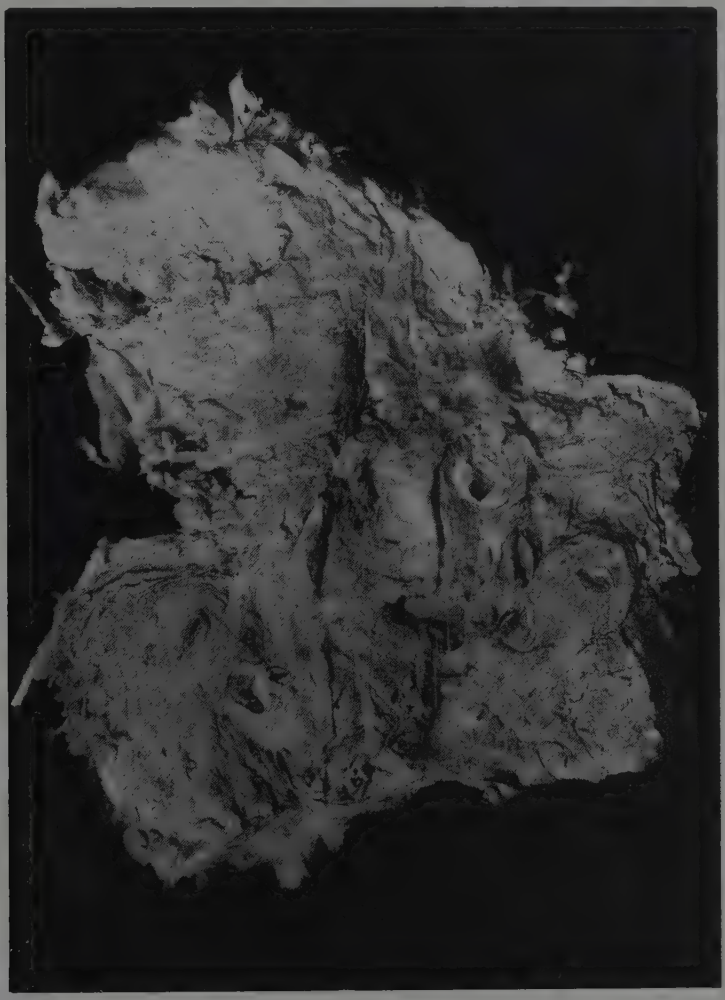


Fig: 1 — Carcinoma primário da cabeça do pâncreas (A. 6912)

lorosa paroxística, irradiando-se nas proximidades da cicatriz umbilical, comparando-se à dor das crises tabéticas.

E' observada em 60 a 80% dos casos, de modo persistente (LEVEN). A dor e a perda de pêso foram os sinais mais freqüentes observados na série de casos de HICK e MORTMER, atingindo a 93,4%.

Os mesmos autores observaram, em seguida, a anorexia em 65%; a constipação em 36%; os vômitos em 34,8% e o diabetes em 17,4%.

Entretanto, às vêzes, a dor só aparece algumas semanas depois e, outras vêzes, nunca existe uma dor real, apenas desconfôrto epigástrico que cede à ingestão de alimentos.

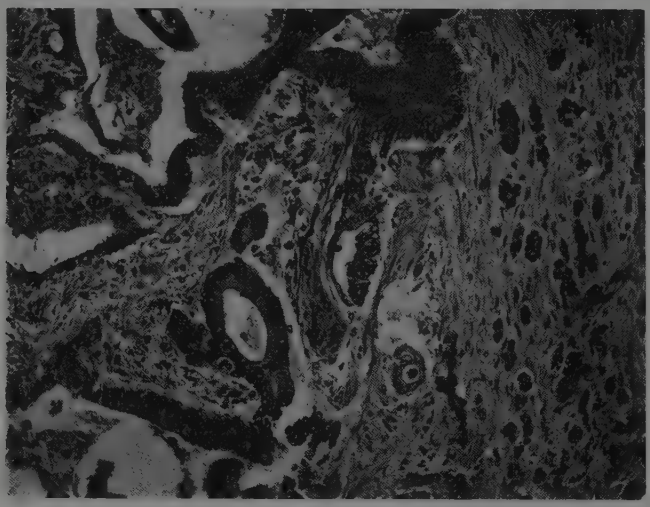


Fig. 2 — Adenocarcinoma do pâncreas originário dos ductos. (A. 2977)

Vários outros sintomas têm sido, igualmente, referidos. Os mais comuns são a constipação obstinada, que muitas vêzes é o primeiro sintoma, freqüentemente precedendo o aparecimento da dor por uma ou duas semanas; as erutações após as refeições; a distensão do abdôme; a anorexia e o enfraquecimento, a perda de pêso e de forças; os vômitos e náuseas; sensação de plenitude abdominal; diarréia.

A náusea e os vômitos são produzidos em conseqüência da obstrução intestinal ou pilórica, por estímulo do vago ou pela saída de bile e suco pancreático.

A ascite e o edema, quando presentes, são determinados pela compressão da veia porta, pelo comprometimento do fígado, cirrose biliar e carcinomatose peritonial.

A dosagem da amilase na urina, aumentada em casos de carcinoma primário, pode fornecer elementos se não patognomônicos, certamente de grande valor diagnóstico.

Quando a localização do tumor é na cabeça do pâncreas, torna-se mais possível fazer-se o diagnóstico clínico.

Na maioria dos casos, há aumento do fígado e do baço e, em mais da metade, há ascite e tromboses venosas; outras vêzes, é possível perceber-se a massa tumoral pela palpação do abdôme.

Fig. 3 — Carcinoma acinoso do pâncreas (A. 3464)

A ocorrência da formação de trombose, em casos de carcinoma primário do pâncreas, tem sido avaliada em 56% dos casos de carcinoma do corpo e cauda ; e, em 97% dos de carcinoma de cabeça, segundo SPROUL.

As conseqüências mais comuns da extensáó local do tumor são: a obstrução do canal de Wirsung, com a formação de uma fibrose crônica interlobular do pâncreas; obstrução do canal colédoco, com a conseqüente icterícia e dilatação da vesícula biliar ; compressão duodenal ou pilórica, causando obstrução parcial, requerendo gastro-enterostomia; compressão da veia porta ou da veia cava, causando edema e ascite. A existência da distensão da vesícula biliar tem sido considerada elemento de importância diagnóstica, pois, em outros estados, particularmente na obstrução biliar por calculose, a vesí-

cula, ao contrário do que se observa no câncer do pâncreas, apresenta-se atrófica e retraída.

Tal observação caracteriza a chamada lei de COURVOISIER, mais tarde considerada por BATTERSBY e, especialmente, por BARD e PICK.

O tumor pode, ainda, ulcerar-se e determinar a perfuração da parede abdominal ao nível da região umbilical e da parede posterior do estômago; determinar a perfuração da veia porta; a ulceração do duodeno e do estômago, da artéria celíaca.

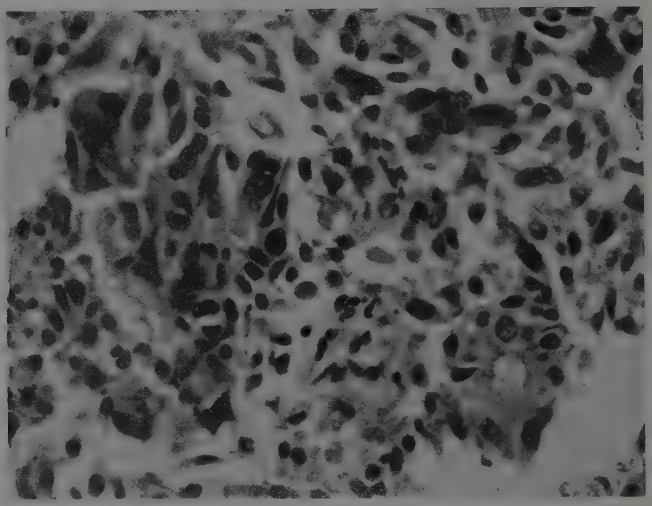


Fig. 4 — Carcinoma do pâncreas observando-se, além da disposição acinosa, pleomorfirmo celular (A. 3464)

E' importante ainda, considerar a ocorrência de outras condições mórbidas que podem estabelecer confusão, exigindo então, o diagnóstico diferencial. Tais são a obstrução calculosa e o carcinoma das vias biliares; a pancreatite crônica com icterícia; o carcinoma da vesícula biliar; o carcinoma da ampola de VATER e o do duodeno; as metástases carcinomatosas do fígado; a icterícia aguda catarral.

A evolução do carcinoma primário do pâncreas é variável e difícil de precisar-se, em virtude de nem sempre ser possível estabelecer o início dos primeiros sintomas. Nos casos de HICK e MORTMER foi de duas semanas a três anos, com o tempo médio de 6,9 meses; de seis a oito meses, segundo

LEVEN. Nos casos estudados por LEVY e LICHTMANN, foi possível observar o seguinte quadro evolutivo:

1. Forma silenciosa — em que a doença foi reconhecida após a localização das metástases que passaram, então, a representar o principal sintoma.
2. Simulação de uma obstrução gastro-intestinal alta, parcial, com estase duodenal.
3. Simulação de uma doença gastro-intestinal — úlcera gástrica, ou carcinoma gástrico, presente a hemorragia gastro-intestinal.

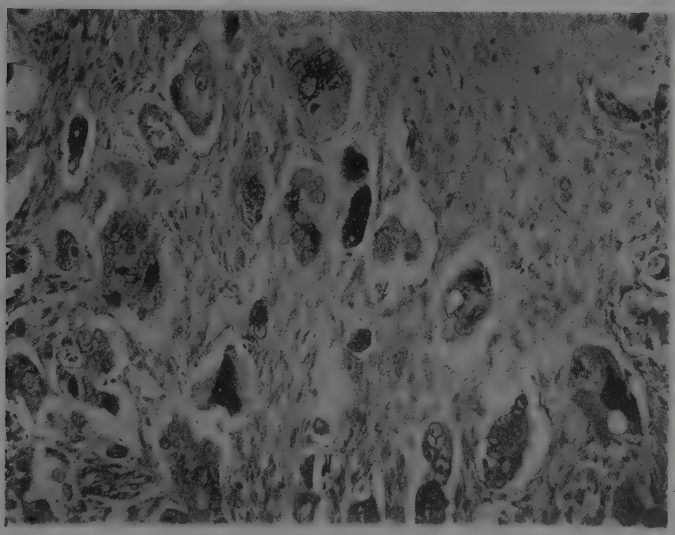


Fig. 5 — Carcinoma cirrótico do pâncreas, observando-se as células atípicas, muitas multinucleadas, na espessura do tecido fibroso (A. 6894)

4. Degeneração maligna de cisto pancreático.
5. Trombose venosa periférica.
6. Supuração intra-abdominal.
7. Dor lombo-dorsal simulando espondilite.
8. Forma pancreático-renal.

O tumor apresenta dimensão variável, geralmente de 3 a 12cm., conforme referem HICK e MORTMER. Segundo GRUBER, apresenta-se sob a forma de nódulo do tamanho desde o de um ovo de pomba, até ao da cabeça de criança. Ocorrendo a formação de cisto ou a hemorragia, pode atingir o tamanho da cabeça de adulto. E' rara a existência de uma massa difusa em

tôda a glândula. A consistência é, igualmente, variável, podendo ser firme, dura, pètrea ou, ainda, gelatinosa.

O carcinoma primário do pâncreas, o mais comum dos tumores daquele órgão, é classificado de acôrdo com a sua estrutura histológica em dois grupos essenciais, tomando por base o tipo de células de que se presume se tenha originado o tumor.

1. Carcinoma de células cilíndricas — o mais freqüente — (adenocarcinoma) originando-se do epitélio dos ductos pancreáticos, consistindo de

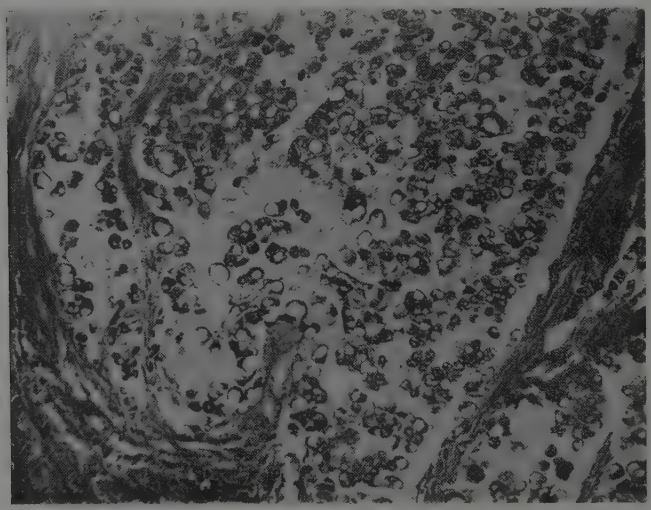


Fig. 6 — Carcinoma do pâncreas, constituído por células vacuolizadas em forma de anel (A. 5444)

espaços irregulares comparáveis aos ductos, revestidos por células cúbicas ou cilíndricas, dispostas em uma ou várias camadas. As células podem mostrar pronunciada tendência para formar projeções papilares, pequenas, para dentro do lumen; têm limites nítidos, núcleo vesiculoso, geralmente com um nucléolo. Nos tumores em que predominam as células cilíndricas, observam-se espaços tubulares bem constituídos e estroma fibroso denso; os de células cúbicas apresentam, com freqüência, grande número de formações acinosas imperfeitas e finos cordões celulares, de células anaplásicas, às vêzes com células gigantes ou de núcleos múltiplos, ou agrupamentos celulares pequenos e sólidos, espalhados pelo estroma moderadamente denso.

Localizam-se, geralmente, na cabeça ou no corpo, formando crescimento maciço, imperfeitamente separado do parênquima. Propagam-se pelos vasos linfáticos, troncos nervosos e vasos sanguíneos. A consistência depende da riqueza em estroma: cirrótica, medular ou gelatinosa, predominando, em geral, o aspecto cirrótico.

2. Carcinoma originário da célula acinosa do parênquima do pâncreas, menos freqüente que a variedade anterior. Mostra-se constituído por massas lobuladas de células redondas ou poliédricas, de limites imprecisos e possuindo núcleo volumoso, hipercromático, com nucléolos inconspícuos ou ausen-

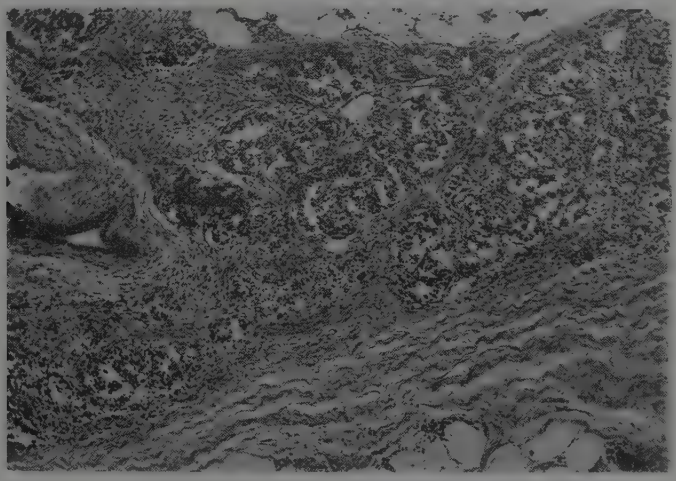


Fig. 7 — Hipertrofia das ilhotas de Langerhans em caso de carcinoma primário do pâncreas (A. 5560)

tes. Algumas vêzes, as células do tumor tornam-se bem diferenciadas, comparando-se particularmente às do parênquima; formam cordões regulares ou agrupamentos pequenos e rendondos, sugerindo reminiscência morfológica dos ácinos pancreáticos. Em outros casos, a sua disposição nada tem de característico e as células, na sua maioria, são pequenas. redondas, podendo mostrar tendência a pleomorfismo, pela existência de células fusiformes e grandes células de forma bizarra com núcleos gigantes ou múltiplos.

O caráter pleomórfico pode assumir grande desenvolvimento, tornando-se difícil distinguir o tumor de um sarcoma.

São tumores mais difusos, de crescimento rápido, de consistência firme ou mole, conforme a proporção do tecido fibroso.

Na opinião de EWING, o carcinoma primário do parênquima pancreático pode ser considerado como iniciando-se em uma hiperplasia funcional, seguindo-se a cirrose; e o carcinoma dos ductos, conseqüente a irritação crônica e à estase dos canais pancreáticos.

Na série de casos estudados por HICK e MORTMER, em um total de 50 casos, encontram-se, em 27 vêzes, o adenocarcinoma; 16 vêzes, a estrutura era cirrótica; duas vêzes, medular; duas vêzes, alveolar; uma vez, simples e duas vêzes, indiferenciada.

As metástases acometem, em primeiro lugar, os gânglios linfáticos regionais e o fígado, neste sob a forma de numerosos pequenos nódulos, sem aumento de volume do órgão, em contraste com as metástases volumosas do car-

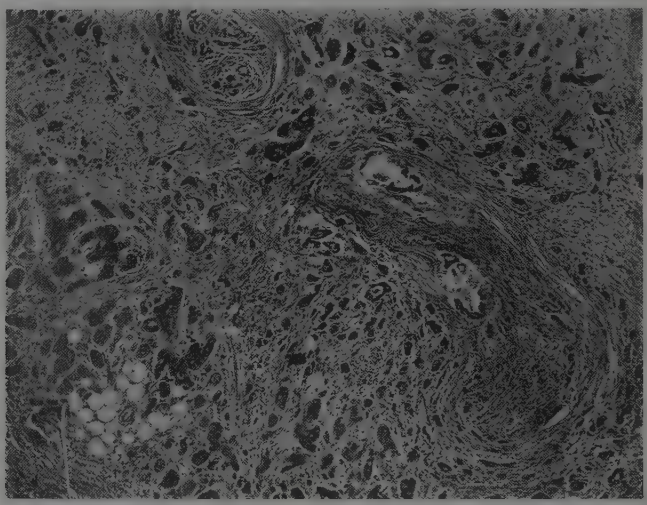


Fig. 8 — Córte de tumor cirrótico do pâncreas (adenocarcinoma) com infiltração das células tumorais na espessura de estruturas nervosas (A. 6912)

cinoma do estômago. Em seguida, são atingindos os tecidos adjacentes; o estômago, o colon, o intestino delgado, a vesícula biliar, as suprarrenais são freqüentemente invadidos; às vêzes, observa-se a carcinomatose do peritônio. Podem também ser atingidos os órgãos toráxicos, sendo freqüente a generalização linfática no mesentério e na pleura. Ocasionalmente, pode invadir o uretér e determinar hematúria. A generalização linfática é a mais comum. Em alguns casos, não há metástase (6% na série de casos de HICK e MORTMER).

O trabalho aqui apresentado baseia-se no estudo anátomo-patológico de 6823 necrópsias registradas na Seção de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz, realizadas no período entre 1919 e 1944, pelos seus diferentes patologistas (1).

O material histológico foi submetido ao exame microscópico, de acôrdo com o método usual. Nos casos em que houve indicação, foram usados pro-

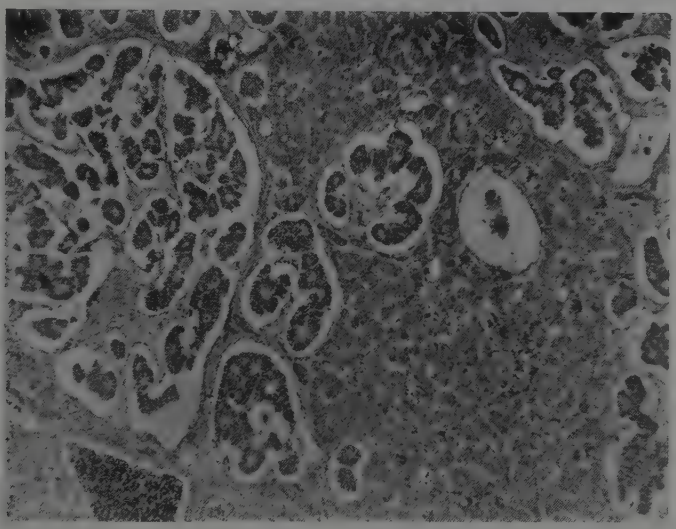


Fig. 9 — Córte de fígado, apresentando metástases de carcinoma acinoso do pâncreas (A. 3464)

cessos técnicos de coloração especial (método de coloração pelo Azan), com o fito de melhor ser estudado e analisado o caráter peculiar da célula do tumor.

Caso n.º 1 — A. 2.186 — Dr. Carlos Magarinos Torres. 25/1/1924. — D.T., sexo masculino, 50 anos, português, branco.

Aspecto macroscópico — Pâncreas aumentado de volume: ao corte, vê-se um nódulo proeminente, circular, com 2cm de diâmetro, constituído de tecido friável, amarelo. Nódulos metastáticos no fígado, suprarrenais. Icterícia. Hidroperitônio (2.000cm3) — Hepatomegalia. (Não há caquexia). Edema dos membros inferiores.

Estudo microscópico — Verifica-se a invasão do pâncreas por um tecido estranho, quase inteiramente necrosado, constituído por células epite-

(1) Aos doutores C. Magarinos Torres, Eudoro Villela, C. Burle de Figueiredo e Eitel L. M. Duarte, consignamos aqui os nossos agradecimentos, pela oferta do material.

liais atípicas, de citoplasma vacuolizado, de núcleo geralmente pequeno, hipercromático, outras vêzes irregulares, gigantescos. As células são justapostas, formando, ocasionalmente, ácinos glandulares. O estroma do tumor é desenvolvido e, às vêzes, limita porções de tecidos com aspecto lobulado.

Existem ilhotas de Langerhans, algumas hipertrofiadas, na espessura do estroma do tumor.

Nas porções conservadas do tecido pancreático, há espessamento do estroma e infiltração de linfocitos.

Nas metástases. vistas no fígado. suprarrenal e gânglios linfáticos. a estrutura blastomatosa é semelhante à do tumor pancreático.

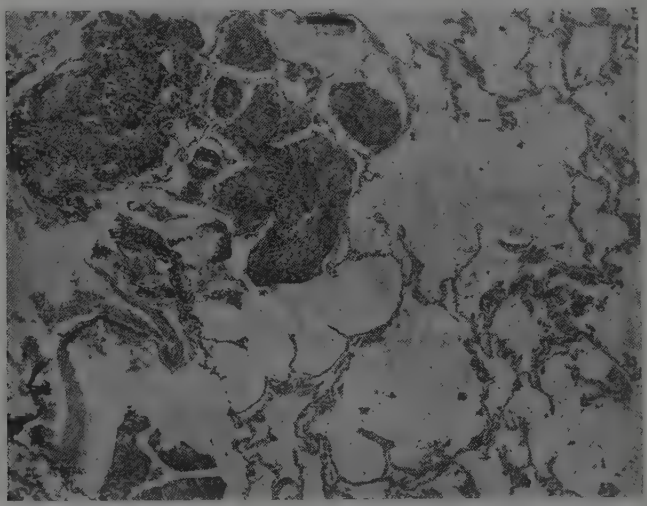


Fig. 10 — Corte do pulmão, mostrando metástases de carcinoma acinoso do pâncreas (A. 2345)

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). — Metástases no fígado, suprarrenais e gânglios linfáticos peripancreáticos e peritoniais.

Caso n.º 2 — A. 2.345 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres. 1/12/1937 S.M.E.S., sexo feminino, 38 anos. brasileira. preta.

Aspecto macroscópico — Pâncreas aumentado de volume, mostrando nódulos confluentes, bosselados, inseridos em uma de suas faces; ao corte, esses nódulos apresentam-se formados por tecido amarelo-alaranjado, com necrose na porção central. Há uma transição gradual entre o tecido blasto-

matoso e o tecido glandular, próprio do pâncreas. Não parece haver aumento de tecido conjuntivo. Caquexia. Hematoperitônio (500 cm3). Hepatomegalia (3.650 gr.).

Estudo microscópico — Os cortes histopatológicos mostram a estrutura de um blastoma formado por células epiteliais atípicas, predominando, essencialmente, células de núcleo volumoso, arredondado, vesiculoso, possuindo nucléolo nítido, sendo pouco freqüentes as figuras de cariocinese. As células do tumor distribuem-se de acôrdo com o parênquima do órgão, mostrando, portanto, arranjo lobulado. Em algumas zonas, há necrose. Raramente, encontram-se células dispondo-se em tôrno de uma luz central, sem, contudo, reproduzir claramente a luz glandular. O estroma do tumor não se mostra

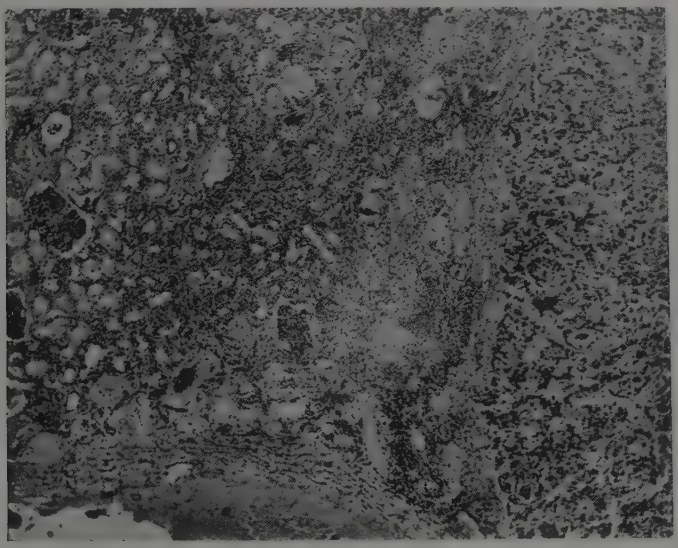


Fig. 11 — Corte de rim, apresentando metástases de adenocarcinoma do pâncreas (A. 3930)

espessado. Existem algumas formações celulares, cuja estrutura lembra a de uma ilhota de Langerhans.

Metástases do tumor são observadas no fígado, no pulmão e nos gânglios linfáticos, sendo que, no fígado, freqüentemente, se encontram as células tumorais constituindo êmbolos contínuos, no interior dos vasos sanguíneos.

Diagnostico — Carcinoma acinoso do pâncreas. Metástases no fígado, no pulmão e gânglios linfáticos.

Caso nº.. 3 — A. 2.796 — Dr. Eudoro Villela — 24/3/1936 — C.T.M., sexo masculino, 53 anos, Brasileiro, pardo.

Aspecto macroscópico — Pâncreas mostra-se, em grande parte, invadido por tecido blastomatoso, esbranquiçado; a cabeça do órgão tem volume comparável ao de um ovo de pata. Nódulos metastáticas no fígado, peritônio e gânglios linfáticos.

Icterícia. Diminuição de volume do baço (Não há caquexia, nem distensão da vesícula biliar).

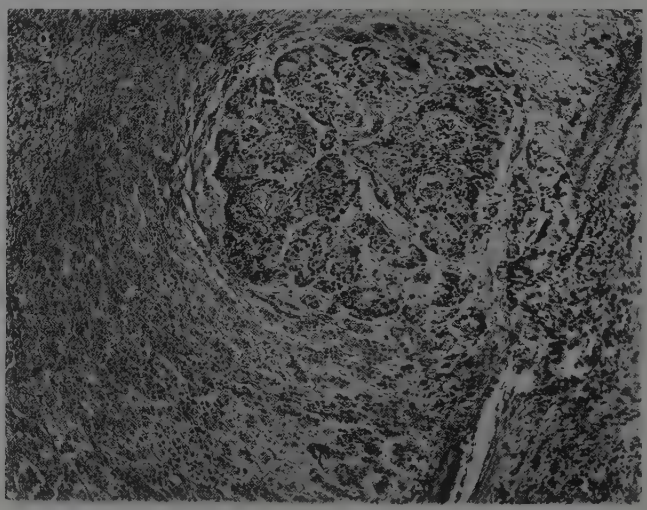


Fig. 12 — Corte de suprarrenal, mostrando metástase de adenocarcinoma do pâncreas (A. 3930)

Estudo microscópico — O exame microscópico mostra intensa infiltração do pâncreas por um blastoma extensamente necrosado, constituído por células epiteliais atípicas, revestindo, geralmente, espaços de luz ampla, contendo células descamadas e material eosinófilo. Outras vêzes, as células do tumor formam agrupamentos ou cordões de elementos justapostos, alguns de aspecto francamente anaplástico. Observa-se aumento do tecido fibroso do estroma, o qual, em algumas zonas, é infiltrado por células linfóides, em agrupamentos.

Nas metástases do tumor, no fígado, nos gânglios linfáticos e no peritônio, observa-se aspecto semelhante ao descrito para o tumor originário.

DIAGNÓSTICO — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, gânglios linfáticos e peritônio.

Caso n.º 4 — A. 2.977 — Dr. A. Penna de Azevedo — 15/3/1937 — J.C.C., sexo masculino, 54 anos, Brasileiro, branco.

ASPECTO MACROSCÓPICO — Pâncreas tem volume normal, mostra-se bastante aderente aos órgãos vizinhos e, na espessura da cabeça, apresenta um tumor do volume de uma noz, o qual se mostra, ora de coloração amarela,

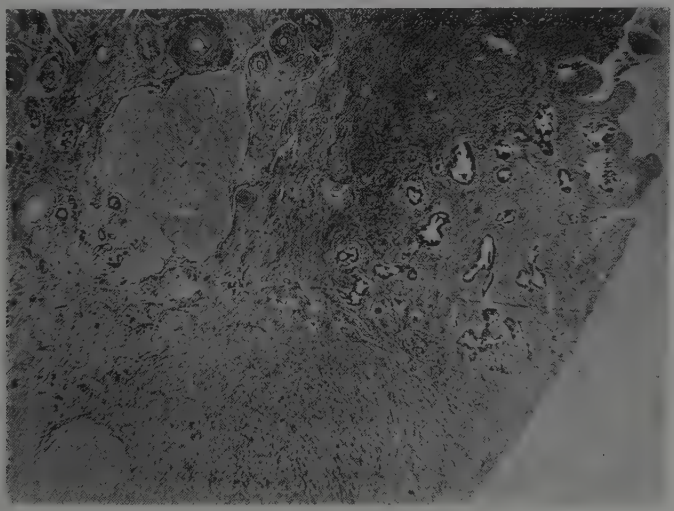


Fig. 13 — Corte de ovário, mostrando metástase de adenocarcinoma do pâncreas (A 6894)

com áreas de amolecimento, ora de coloração branca, úmido e de consistência firme.

Nas metástases, o tumor toma a forma de nódulos, de diferentes volumes. Hidroperitônio (4000 cm3). Vesícula biliar fortemente distendida por bile fluida. Diminuição de volume do fígado e do baço. Caquexia.

ESTUDO MICROSCÓPICO — Nos cortes de pâncreas, observa-se a existência de uma blastoma maligno, particularmente infiltrante, constituído por células epiteliais, limitando, sempre, um espaço central, de tamanho variável, por vêzes muito amplo, o qual contém restos celulares e substância homogênea, levemente basófila. As células são cilíndricas, elevadas, reproduzindo, no

seu conjunto, a estrutura dos canais excretores do pâncreas. Na maioria das vêzes, o tumor apresenta-se extensamente necrosado, sendo, contudo, ainda possível reconhecer a presença de alguns espaços glandulares blastomatosos. Há infiltração de células linfóides, geralmente na espessura dos septos conjuntivos. O estroma é espessado, em regiões descontínuas. As áreas de hemorragia são freqüentes e extensas.

Metástases do tumor, reproduzindo a mesma estrutura, encontram-se no baço, no fígado e nos gânglios linfáticos; nestes, a infiltração tumoral é, às vêzes, tão grande, que chegam a perder a estrutura própria, conservando,

Fig. 14 — Glândula tireóide apresentando metástase de adenocarcinoma do pâncreas (A. 7610)

apenas, algumas zonas de estrutura linfóide. O tumor não apresenta propriedades desmoplásicas acentuadas.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, baço e gânglios linfáticos.

Caso n.º 5 — A. 3.464 — Dr. A. Penna de Azevedo — 26/4/1937 — L.S., sexo feminino, 60 anos, brasileira, preta.

Aspecto macroscópico — Pâncreas um pouco aumentado de volume, apresentando, na espessura do têrço posterior, um nódulo, medindo 4cm de diâmetro, e constituído por tecido róseo-amarelado, úmido, com áreas de necrose e de hemorragia. Nódulos metastáticos confluentes, uns volumosos (o

maior, mede 9,5cm de diâmetro), outros pequenos, no fígado. Icterícia. Hepatomegalia. Diminuição de volume do baço. Caquexia.

Estudo microscópico — Nos cortes de pâncreas, observa-se intensa proliferação do tecido conjuntivo intersticial, de modo a tornar muito acentuado o desenho lobular. Ao lado de algumas pequenas áreas em que é reconhecida a estrutura própria do pâncreas, observa-se a existência de um blastoma, constituído por células pequenas, alongadas, justapostas, sem limites nítidos, possuindo um núcleo geralmente pequeno e, raramente nucléolo; dispõem-se, ocasionalmente, de modo a formar uma luz central, onde é encontrado material homogêneo, eosinófilo. No seu conjunto, o tumor apresenta distribuição e estrutura comparáveis às do tecido pancreático. Algumas células são particularmente anaplásicas, hipercromáticas, mononucleadas e gigantescas. Os septos conjuntivos mostram hialinose, com freqüência, e o estroma do tumor, é por vêzes, muito desenvolvido. O tecido insular aparece de modo pouco nítido. Algumas áreas do tumor mostram necrose central e hemorragias.

No fígado, único órgão em que é encontrada metástase, o tumor reproduz estrutura comparável à do pâncreas, sendo, contudo, aqui, mais nítida a orientação das células blastomatosas, de modo a formar uma luz central de aspecto acinoso; o estroma é menos desenvolvido, o tumor usando, muitas vêzes, o próprio estroma do fígado.

Diagnóst.co — Carcinoma acinoso do pâncreas. Metástases no fígado.

Caso n.º 6 — A. 3.523 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 5/8/1937 — L.E., sexo masculino, 45 anos, brasileiro, prêto.

Aspecto macroscópico — Pâncreas diminuído de volume, mostrando, ao nível da cabeça, tecido blastomatoso e tecido fibroso, que substituem, em grande extensão, a estrutura do órgão. Nódulos metastáticos no fígado, no epíploon e nos gânglios linfáticos retroperitoniais. Icterícia. Hidroperitônio (4.000 cm3). Hepato e esplenomegalia. Caquexia.

Estudo microscópico — O exame dos cortes histológicos revela a existência de um blastoma de aspecto lobulado, comparável à lobulação do pâncreas, em que os septos conjuntivos se tornaram mais espessos. As células do blastoma são relativamente pequenas, de núcleo vesiculoso, não sendo demonstravel o nucléolo; não se apresentam gigantescas nem multinucleadas; algumas vêzes, orientam-se nìtidamente em tôrno de uma luz central, quando a estrutura do blastoma reproduz a do tecido acinoso do pâncreas. Em muitas porções, o tecido sofre extensa necrose; há tendência a fibrose, em cuja espessura se encontram enclausuradas porções do tecido blastomatoso. Vêm-

se ilhotas de Langerhans, na espessura do tecido fibroso. A infiltração de células linfóides, no tumor, é, por vêzes, pronunciada.

Nas metástases, particularmente nos cortes de fígado, o tumor conserva o seu aspecto lobulado e suas células, mais raramente, se orientam em tôrno de uma luz central mal definida; a fibrose é menos acentuada.

Diagnóstico — Carcinoma acinoso do pâncreas. Metástases no fígado, epíploon e gânglios linfáticos retroperitoniais.

Caso n.º 7 — A. 3.767 — Dr. A. Penna de Azevedo — 2/7/1938 — J. A.A., sexo masculino, operário, 53 anos, português, branco.

Aspecto macroscópico — Pâncreas tem volume normal, e apresenta-se aderente ao duodeno; na espessura da cabeça do órgão, vê-se proliferação de tecido branco-amarelado, de consistência fibrosa. Na superfície da cabeça do pâncreas, existe um cisto do tamanho de uma avelã, encerrando líquido amarelo, límpido. Nódulos metastáticos, confluentes, no fígado e no peritônio. Hidroperitônio (6.000 cm3). Esplenomegalia. Caquexia.

Estudo microscópico — O tumor do pâncreas caracteriza-se histològicamente pela existência de numerosos e amplos espaços, revestidos por células epiteliais atípicas, cúbicas, no interior dos quais se encontram células descamadas e material mucinoso. Em outras porções, menos freqüentes, a estrutura do tumor é caracterizada pela presença de células poliédricas, justapostas ou isoladas, de núcleo volumoso em relação à quantidade do citoplasma, vesiculoso e nucléolo proeminente. Algumas células são multinucleadas.

O tecido pancreático é extensamente substituído pelo tecido blastomatoso, sofrendo necrose, podendo-se verificar, em alguns cortes, proliferação bastante pronunciada de tecido fibroso, fortemente infiltrado por células linfóides e, em menor quantidade, por células plasmáticas. No meio das áreas de infiltração linfóide, encontram-se ilhotas de Langerhans conservadas. Nos gânglios linfáticos, na suprarrenal e no peritônio, além do acentuado caráter infiltrante, o tumor se reconhece pela presença de estruturas glandulares atípicas. No fígado, nos múltiplos nódulos, o tumor se traduz pela presença de células volumosas, poliédricas, atípicas, geralmente isoladas, nunca se dispondo em tôrno de uma luz central, reproduzindo, então, de modo acentuado, as características que, às vêzes, também se encontram no pâncreas; geralmente, os nódulos do fígado mostram necrose central. O tumor é, de um modo geral, de pronunciada propriedade desmoplásica, não só no ponto de origem, como também na maioria das metástases.

Diagnóstico — Adenocarcinoma cirrótico do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, suprarrenais, gânglios linfáticos e peritônio.

Caso n.º 8 — A. 3.824 — Dr. A. Penna de Azevedo — 29/8/1938 — J.M.M., sexo masculino, operário, 76 anos, brasileiro, branco.

Aspecto macroscópico — Pâncreas aumentado de volume; na espessura da cabeça do órgão, infiltrando-se para o corpo (comprometendo cêrca de 2/3 do órgão), vê-se tecido estranho, branco-amarelado. Nódulos metastáticos, de tamanho variável, no fígado, pleura, peritônio e gânglios linfáticos perigástricos, peripancreáticos e retroperitoniais. Hidroperitônio (700 cm3). Diminuição de volume do fígado. Caquexia.

Estudo microscópico — O pâncreas apresenta acentuada proliferação de tecido conjuntivo intersticial, no qual se vê infiltração por células linfóides, Ao lado do tecido pancreático conservado, observa-se tecido blastomatoso, constituído por células epiteliais cilíndricas, atípicas, de núcleo arredondado, dispostas em tôrno de luz central, às vêzes muito ampla. No citoplasma das células blastomatosas e nos canais por elas limitados, encontra-se material mucinoso, corado pela hematoxilina. O estroma tumoral é desenvolvido.

Nas metástases, verificadas no fígado, pulmão, pleura, gânglios linfáticos e peritônio, o blastoma tem aspecto semelhante ao descrito para o tumor de origem, notando-se, contudo, certa tendência das células tumorais a apresentarem forma cúbica ou achatada.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, pulmão, pleura, peritônio e gânglios linfáticos perigástricos, peripancreáticos, retroperitoniais.

Caso n.º 9 — A. 3.930 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres. — 22/12/1938 — D.L., sexo masculino, operário, 69 anos, italiano, branco.

Aspecto macroscópico — No pâncreas, há infiltração da cabeça e do corpo por tecido estranho, amarelo, opaco, que, também, infiltra o piloro e as paredes do duodeno, numa extensão de 5,5cm. Sòmente na cauda do pâncreas é reconhecível o tecido próprio do órgão. Os gânglios linfáticos da região estão fundidos em um só massa. Nódulos neoplásicos no fígado, rins, suprarrenal. Presença de tecido estranho na vesícula biliar, junto ao canal cístico. Vesícula biliar distendida por bile, de consistência xaroposa, na quantidade de 30cm3. Hidroperitônio (500cm3). Diminuição de volume do fígado. Caquexia.

Estudo microscópico — O tumor originário do pâncreas apresenta-se extensamente necrosado e se evidencia pela existência de células epiteliais ci-

lindricas, elevadas, atípicas, circunscrevendo espaços amplos, contendo substância granulosa e filamentosa, corada pela hematoxilina, dispondo-se também, muito freqüentemente, sob o aspecto acinoso, de luz estreita e contendo, muitas vêzes, substância eosinófila. Em algumas zonas, o blastoma apresenta aspecto densamente celular, as células intimamente justapostas, sendo raro ver-se, aí, a disposição acinosa. Nas porções em que está conservado o tecido pancreático, é possível encontrarem-se ilhotas de Langerhans, algumas hipertrofiadas.

O estroma do tumor é pouco desenvolvido. O tumor apresenta a mesma estrutura e a mesma propriedade necrosante, nas metástases observadas no fígado, gânglios linfáticos, rim, suprarrenal e intestinos.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, gânglios linfáticos, rim, suprarrenal e intestinos.

Caso n.º 10 — A. 5.444 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres. — 22/7/1929 — J. L., sexo masculino, operário, 66 anos, brasileiro, prêto.

Aspecto macroscópico — O tecido do pâncreas é reconhecível, apenas, ao nível da cauda do órgão; na porção restante, há tecido estranho, amarelo, firme, com tendência a necrose, o qual se estende aos gânglios da região e envolve a aorta abdominal. Metástase em um gânglio do hilo do fígado. Diminuição de volume do baço.

Estudo microscópico — O pâncreas é sede de intensa e difusa proliferação conjuntiva, de modo a tornar os septos fibrosos muito espessados, circunscrevendo, em parte, o tecido pancreático, com a sua estrutura conservada e, em parte, áreas de tecido blastomatoso, constituído por células epiteliais, cúbicas, anaplásicas, mostrando-se, às vêzes, multinucleadas, de núcleo vesiculoso, com nucléolo proeminente, outras vêzes hipercromático, isoladas ou formando áreas por justaposição. Freqüentemente, na porção central, existe extensa necrose do tumor, sendo que, em alguns cortes, dificilmente se encontram porções de tecido reconhecível, na espessura de áreas de fibrose e de necrose. As células do tumor reproduzem, em muitas zonas, a distribuição semelhante à das células acinosas, da mesma maneira orientando-se em tôrno de delicado espaço central; em certas porções, o citoplasma encerra volumoso vacúolo, que recalca o núcleo para a periferia, emprestando à célula a forma de anel. Nos septos fibrosos, a infiltração de células linfoides é bastante acentuada. Em algumas zonas, onde desapareceu quase completamente a estrutura pancreática e blastomatosa, encontram-se, no meio de abundante te-

cido fibroso, numerosas ilhotas de Langerhans, bem conservadas, algumas hipertrofiadas.

Na espessura de alguns pequenos gânglios, junto do pâncreas, observa-se a mesma estrutura do tumor.

Diagnóstico — Carcinoma acinoso do pâncreas. Metástases nos gânglios linfáticos do hilo do fígado e peripancreáticos.

Caso n.º 11 — A. 5.560 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 29/9/1931 — C.J.F., sexo masculino, lavrador, 43 anos, brasileiro, pardo.

Aspecto macroscópico — Pâncreas diminuído de volume; a incisão do órgão dá saída a líquido leitoso, contido em canais dilatados, vistos, sobretudo, na cauda do órgão. Na cabeça do pâncreas, desaparece a estrutura própria e há evidente proliferação de tecido fibroso, não sendo, porém, reconhecido tecido estranho, ao exame macroscópico. Nódulos metastáticos no fígado; espessamento da cápsula fibrosa das glândulas suprarrenais. Icterícia. Hepatomegalia. Caquexia.

Estudo Microscópico — O exame microscópico do pâncreas mostra processo extenso de fibrose e existência de blastoma, constituído por células cilíndricas, de citoplasma abundante, freqüentemente vacuolado e comprimindo o núcleo para a periferia, dispostas em tôrno de espaços de luz relativamente estreita. As células são atípicas, por vêzes francamente anaplásticas e as zonas de necrose são freqüentes e extensas, na espessura do tumor. Em certas zonas de fibrose, encontram-se agrupamentos contendo numerosas ilhotas de Langerhans hipertrofiadas, algumas destacando-se pelo seu grande volume. Na espessura do tecido fibroso, vê-se infiltração por células inflamatórias, sendo abundantes os polimorfonucleares eosinófilos.

Diagnóstico — Adenocarcinona do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, suprarrenal e gânglios linfáticos.

Caso n.º 12 — A. 5.756 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 6/7/1933 — M.C. sexo feminino, doméstica, 62 anos, brasileira, branca.

Caquexia — Edema dos membros inferiores. Hidroperitônio (4.500 cm3.). Diminuição de volume do baço.

Estudo Microscópico — O exame dos cortes mostra existência de blastoma, constituído por células epiteliais atípicas, ocasionalmente monstruosas e gigantescas, dispostas em áreas densas, às vêzes sinciciais. Em algumas zonas, revestem amplos espaços, que contêm restos celulares e substância mu-

cinosa; em certas regiões, as células adquirem pronunciada capacidade mucífera. O estroma do tumor apresenta desenvolvimento desproporcionado, existindo regiões em que se mostra denso, enquanto em outras, justamente nas zonas de maior riqueza celular do tumor, se apresenta muito reduzido; em tais zonas, o tumor tem aspecto medular. Nas metástases, o tumor conserva o mesmo aspeto estrutural.

DIAGNÓSTICO — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no mesentério e nos gânglios linfáticos peritoniais.

Caso n.º 13 — A. 5.822 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 9/7/1934 — J.G.V., sexo masculino, 50 anos, português, branco.

ASPECTO MACROSCÓPICO — Pâncreas envolvido por massa ganglionar e, ao corte, mostrando tecido estranho, amarelo, opaco. Êsse mesmo tecido é visto infiltrando a parede do estômago, sem, contudo, fazer grande saliência na cavidade do órgão. Os gânglios regionais são aderentes entre si e contêm tecido estranho.

Icterícia. Hidroperitônio (1.000 cm3). Hepatomegalia.

ESTUDO MICROSCÓPICO — O exame dos cortes do pâncreas deixa ver a existência de um blastoma, constituído por células epiteliais, geralmente volumosas, de abundante citoplasma, granuloso ou vacuolizado, com as mais pronunciadas alterações nucleares, tais o seu número, a irregularidade de forma e tamanho, a riqueza em cromatina, não sendo raros os elementos multinucleados, essencialmente atípicos. As células estão isoladas ou se justapõem, orientando-se, excepcionalmente, em tôrno de uma luz central, geralmente mal definida. Na maioria dos cortes, é possível seguir-se a transformação blastomatosa do tecido, a partir do tecido pancreático. O tumor conserva incompletamente a lobulação da glândula, não existindo fibrose. Geralmente, há necrose na parte central das áreas blastomatosas. As ilhotas de Langerhans são conservadas e, às vêzes, hipertrofiadas. Nos gânglios linfáticos e no estômago, o tumor conserva a estrutura referida, nunca se mostrando com aspecto acinoso, devendo-se referir que, no estômago, a invasão do tumor se faz de fora para dentro, comprometendo o peritônio, dissociando a túnica muscular, atingindo a submucosa; a mucosa, contudo, está íntegra, não sendo alcançada pelas células blastomatosas.

DIAGNÓSTICO — Carcinoma acinoso do pâncreas. Metástases no estômago e gânglios linfáticos gástricos, mesentéricos e retroperitoniais.

Caso n.º 14 — A. 6.341 — Dr. A. Penna de Azevedo — 13/9/1933 — A. M., sexo masculino, operário, 29 anos, brasileiro, pardo.

Aspecto macroscópico — Pâncreas de volume normal e consistência aumentada. A cabeça do órgão é aderente ao duodeno, que mostra ulceração e espessamento das suas paredes, à custa de tecido estranho, de coloração brancacenta, úmido, mole. Há continuidade dêsse tecido com o que existe na cabeça do pâncreas. Junto a essa região, vê-se um gânglio linfático invadido pela neoplasia. A ampola de Vater está situada na espessura da massa blastomatosa e esta comprime o canal colédoco; a vesícula biliar mostra-se fortemente distendida, medindo o seu maior diâmetro 13cm. Icterícia. Hepatomegalia.

Estudo microscópico — O exame dos cortes histológicos mostra transformação blastomatosa, em região circunscrita do pâncreas, reconhecida pela existência de pronunciada desorganização celular, sendo as células, geralmente, pequenas, de núcleo vesiculoso, outras vêzes, cilíndricas, dispondo-se em tôrno de espaço central amplo, sendo a atipia celular pouco acentuada. A proliferação blastomatosa, por crescimento contínuo, compromete a parede do duodeno, o qual é infiltrado em toda a sua espessura. Existem áreas de necrose e o estroma do tumor é bastante desenvolvido e infiltrado por células linfóides. A metástase, na espessura de gânglios linfáticos, se traduz pela existência de um blastoma epitelial, em disposição acinosa.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástase nos gânglios linfáticos peripancreáticos.

Caso n.º 15 — A. 6.894 — Dr. A. Penna de Azevedo — 28-10-1935 — C.C.P., sexo feminino, doméstica, 60 anos, brasileira, preta.

Aspecto macroscópico — Na espessura da cabeça e da cauda do pâncreas, existem massas de tecido blastomatoso; o pâncreas adere ao estômago, onde se vê um nódulo tumoral, que não compromete a mucosa. Nódulos metastáticos no baço, ovário, peritônio e gânglios linfáticos peripancreáticos. Hidroperitônio (4.000cm3). Diminuição de volume do fígado e do baço. Más condições de nutrição. Não há referência a distensão da vesícula.

Estudo microscópico — O pâncreas, nos cortes examinados, mostra-se invadido, de modo difuso, por blastoma que usa o próprio estroma espessado interlobular e interacinoso do órgão. As células do tumor são volumosas, justapostas e formam ácinos, representando, de um modo grosseiro, o aspecto do tecido parenquimatoso do pâncreas. As figuras anaplásticas constituem a feição característica do tumor, sendo freqüentes as células isoladas

ou em pequenos cordões, possuindo núcleo gigantesco, deformado, hipercromático, único ou múltiplo. As zonas de necrose encontram-se espalhadas na espessura do tecido blastomatoso. Nos cortes de pâncreas com o tumor, não são reconhecidas as ilhotas de Langerhans. Metástases com igual estrutura são encontradas nos gânglios linfáticos, no baço e no peritônio. No ovário entretanto, a estrutura das metástases é a de adenocarcinoma.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no baço, ovário, peritônio e gânglios linfáticos peripancreáticos.

Caso n.º 16 — A. 6.912 — Dr. A. Penna de Azevedo — 11/12/1935 — L. A., sexo masculino, 56 anos, brasileiro, branco.

Aspecto macroscópico — Pâncreas aumentado de volume, mostrando hiperplasia de tecido conjuntivo e proliferação de tecido estranho amarelo, mole, na cabeça do órgão; existem aderências ao duodeno. A massa tumoral comprime o canal colédoco, havendo forte distensão da vesícula biliar e estase biliar. Nódulos metastáticos no fígado, que está diminuído de volume. Diminuição de volume do baço. Icterícia. Caquexia.

Estudo microscópico — O exame microscópico mostra, no pâncreas, a existência de um blastoma constituído por células epiteliais cilíndricas, fortemente atípicas, com núcleo particularmente anaplásico, hipercromático, onde se vê nucléolo nítido. Algumas células do tumor mostram citoplasma abundante e contêm substância mucinosa. As células se dispõem, de preferência, em tôrno de espaços de luz central ampla; às vêzes, tais formações se agrupam, dando aspecto papilífero ao tecido blastomatoso; menos freqüentemente, o tecido reproduz a disposição de ácinos glandulares estreitos, ou, mesmo, as células se justapõem, formando pequenos cordões. Há extensas áreas de necrose e de hemorragia, no tecido blastomatoso. Desperta particular atenção a existência de inúmeros cortes de nervos e alguns gânglios simpáticos, invadidos pelo tumor, não sendo raros os aspectos de infiltração de células cancerosas na espessura do nervo, dissociando as suas fibras e formando ácinos glandulares.

Nas porções conservadas do tecido pancreático, vê-se proliferação do tecido conjuntivo intersticial, onde há infiltração por células linfóides; as ilhotas de Langerhans estão presentes, hipertrofiadas. Nas metástases, vistas no fígado, a estrutura é idêntica à do tumor de origem.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos) Metástases no fígado.

Caso n.º 17 — A. 7.072 — Drs. Carlos Burle de Figueiredo e Eitel Duarte — 19/4/1941 — J.A.S., sexo masculino, lavrador, 49 anos, brasileiro, pardo.

ASPECTO MACROSCÓPICO — Pâncreas aumentado de volume e infiltrado por tecido blastomatoso, amarelado, que também invade a parede do duodeno; o fígado encerra massas metastáticas, que se destacam por expressão, e sua face inferior está aderente ao tumor originário. Hidroperitônio (5.000cm3). Diminuição de volume do fígado e do baço. Caquexia. Não há referência a distensão da vesícula.

ESTUDO MICROSCÓPICO — O exame mostra a presença de um blastoma infiltrando extensamente o pâncreas, orientando-se de acôrdo com a distribuição do estroma da glândula e constituído por células epiteliais cúbicas, de núcleo redondo, pequeno, hipercromático, raramente percebendo-se nucléolos. Ocasionalmente, as células se orientam em tôrno de uma luz central imperfeita. Na espessura do tumor, existem áreas, às vêzes extensas, de necrose. O estroma é desenvolvido e, em muitas regiões, as fibras são dissociadas por edema. Encontram-se ilhotas de Langerhans, múltiplas e hipertrofiadas, em certas zonas. Metástases do tumor, com a mesma estrutura, são observadas no interior de ramos vasculares mais calibrosos, no fígado.

DIAGNOSTICO — Carcinoma acinoso do pâncreas.

Metástases no fígado.

Caso n.º 18 — A. 7.113 — Dr. A. Penna de Azevedo — 5/7/1941 — J.T., sexo feminino, doméstica, 58 anos, brasileira, preta.

ASPECTO MACROSCÓPICO — A cabeça do pâncreas apresenta volume aumentado, à custa de tecido estranho, de coloração branca-amarelada; no estômago, ao nível do piloro, há espessamento da parede do órgão. Vêm-se nódulos metastáticos volumosos no fígado e baço e, menores, no pulmão, peritônio, pleura, pericárdio e seio venoso longitudinal superior. Gânglios linfáticos conglomerados e invadidos pelo blastoma. Na parede externa da vesícula biliar, vêm-se dois nódulos proeminentes, do tamanho de um grão de feijão. Caquexia. Diminuição do volume do fígado (1.050 g) e baço (27g).

ESTUDO MICROSCÓPICO — O blastoma verificado ao exame, no pâncreas, é constituído por células epiteliais essencialmente atípicas, com núcleos gigantescos, hipercromáticos, distribuídas sob a forma de áreas celulares densas ou de células dispostas em múltiplas camadas, revestindo espaços de luz relativamente pouco ampla, contendo, no interior, células descamadas e substância eosinófila. O tumor sofre extensa necrose e o estroma do pâncreas é espessado, em certas zonas.

Metástases do tumor, com a mesma estrutura, encontram-se nos gânglios linfáticos, peritônio parietal e visceral, pleura, pericárdio, pulmão, fígado, baço.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases nos gânglios linfáticos, peritônio parietal e visceral, pericárdio, pleura, pulmão, fígado, baço e seio venoso longitudinal superior.

Caso n.° 19 — A. 7.218 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 25/2/194 — H. M. S., sexo feminino, doméstica, 48 anos, brasileira, parda.

Aspecto macroscópico — Ocupando tôda a cabeça do pâncreas, vêm-se nódulos de volume variável, de coloração amarela, às vêzes vermelha-vinhosa. Em alguns pontos, notam-se áreas de necrose e, nos pontos da cabeça não ocupados pelo blastoma, existe fibrose. O tumor compromete, apenas, cêrca de ¼ do órgão, sendo normal o tecido pancreático do corpo e da cauda. Ao exame macroscópico, não foi vista metástase. Caquexia. Vesícula biliar semidistendida por bile amarela, flúida. Não há icterícia nem hidroperitônio. Esplenomegalia (342 gr.).

Estudo microscópico — O tumor reveste a estrutura de blastoma epitelial maligno, caracterizando-se pela existência de áreas extensas de necrose, contendo, por vêzes, massas calcificadas, e espaços amplos revestidos por células cilíndricas, atípicas, elevadas. Outras vêzes, encontram-se tubos glandulares, contendo na luz escassa quantidade de substância mucinosa. O estroma é desenvolvido, servindo de orientação geral às células do tumor, ocasionalmente infiltrado por células linfóides. São observadas metástases nos gânglios linfáticos, apresentando a mesma estrutura do tumor de origem.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases nos gânglios linfáticos.

Caso n.° 20 — A. 7.237 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 15/4/1942. J. S., sexo masculino, alfaiate, 50 anos, italiano, branco.

Aspecto macroscópico — Pâncreas aderente ao duodeno e constituindo o fundo de uma úlcera duodenal, que mede 6,5 x 3,5cm. de diâmetro. Na espessura da parede do duodeno (na túnica muscular), há tecido estranho. Ao exame macroscópico, não existe tecido blastomatoso, no pâncreas. Nódulos de tecido amarelo, brilhante, firme, no fígado. Vesícula biliar dilatada, com paredes levemente edemaciadas, encerrando 100cm3 de bile. Icterícia. Hépato e esplenomegalia. Caquexia.

Estudo microscópico — O exame dos cortes revela, no pâncreas, um blastoma epitelial, em grande parte necrosado, constituído por células cilíndricas, elevadas, atípicas, geralmente limitando um espaço central de luz ampla. O citoplasma é claro, vacuolizado e, o núcleo, vesiculoso. No interior da célula, encontram-se gotículas de substância mucinosa e, na luz dos espaços glandulares e no estroma, a presença de mucina é uma feição habitual. O estroma do pâncreas é pouco espessado e serve de orientação para o crescimento do tumor, que infiltra os tecidos peripancréaticos, aderindo e comprometendo a túnica peritonial do intestino. Nos cortes em que ainda é reconhecida a estrutura do pâncreas, encontram-se ilhotas de Langerhans.

Em um dos cortes, em que existe a estrutura da túnica muscular do intestino, encontram-se duas formações constituídas por lâminas concêntricas, fortemente impregnadas de sais calcáreos, não apresentando estrutura diagnosticável (nódulo parasitário?). Metástases do tumor, com a mesma estrutura e propriedade de produzir mucina, encontram-se no fígado.

Diagnóstico — Adenocarcinoma mucinoso do pâncreas (ductos pancreáticos).

Metástases no fígado.

Caso n.º 21 — A. 7.343 — Dr. A. Penna de Azevedo — 19/10/1942 — A. V. B., sexo feminino, doméstica, 65 anos, italiana, branca.

Aspecto macroscópico — O corpo e a cauda do pâncreas mostram-se inteiramente invadidos por tecido esbranquiçado, firme; a cabeça do órgão está livre de tecido estranho. Não há metástases. Diminuição de volume do baço. Não há caquexia, nem distensão da vesícula.

Estudo microscópico — Revela a presença de um blastoma constituído por células epiteliais cilíndricas, elevadas, dotadas de citoplasma claro e núcleo pequeno, vesiculoso, moderadamente atípico, raras vêzes apresentando nucléolo nítido. Tais células estão dispostas, geralmente, em uma só camada, em tôrno de espaços de luz central bastante ampla, no interior dos quais existem elementos celulares descamados e substância eosinófila.

Existem áreas extensas de necrose, no tecido blastomatoso e o seu estroma é desenvolvido. Nas zonas em que o pârenquima pancreático é conservado, mostra-se atrofiado, sendo raras as ilhotas de Langerhans, e o órgão é infiltrado por tecido gorduroso.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Lipomatose do pâncreas.

Caso n.º 22 — A. 7.542 — Dr. A. Penna de Azevedo — 23/8/1943. E.J.C., sexo feminino, costureira, 46 anos, brasileira, branca.

Aspecto macroscópico — Pâncreas diminuído de comprimento e mostrando, ao nível da cabeça, um nódulo de volume um pouco maior que o de um ovo de galinha, o qual tem côr esbranquiçada, consistência firme e infiltra o tecido pancreático vizinho. Existem massas metastáticas arredondadas, no fígado e no peritônio. Caquexia. Icterícia. (Não há referência à vesícula biliar).

Estudo microscópico — Existe, infiltrando o pâncreas, um tecido constituído por células epiteliais atípicas, com núcleos hipercromáticos, irregulares, as células orientando-se freqüentemente em tôrno de uma luz central. Outras vêzes, menos freqüentemente, acham-se dispostas em pequenos grupos ou em cordões. O estroma é difusamente espessado e infiltrado por células inflamatórias (pancreatite intersticial crônica) e serve, de um modo geral, de orientação às células do tumor. As metástases são encontradas no fígado, peritônio e gânglios linfáticos e têm a mesma estrutura geral do tumor de origem.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, peritônio e gânglios linfáticos.

Caso n.º 23 — A. 7.592 — Dr. A. Penna de Azevedo — 12/11/1943. A.F.S.P., sexo masculino, encadernador, 50 anos, brasileiro, branco.

Aspecto macroscópico — Pâncreas mostra-se aumentado de volume e aderente aos órgãos vizinhos, particularmente à superfície póstero-inferior do fígado. Ao córte, vê-se proliferação de tecido estranho, branco-amarelado, na espessura da cabeça do órgão. Vesícula biliar fortemente distendida, medindo, no maior diâmetro, 15cm e contendo abundante bile, podendo-se medir 120cm3. Nódulos metastáticos no fígado. Hépato e esplenomegalia. Hidroperitônio (3.000cm3). Caquexia.

Estudo microscópico — Nos cortes de pâncreas, reconhece-se a existência de um blastoma, constituído por células epiteliais cilíndricas, atípicas, revestindo espaços geralmente alongados, irregulares, infiltrando extensamente o tecido pancreático, do qual restam áreas de estrutura conservada. O estroma conjuntivo é aumentado, não só na zona do tumor, como também nas porções conservadas do pâncreas. Raras ilhotas de Langerhans encontram-se, mesmo, na espessura do blastoma e nas suas porções necrosadas. Igual estrutura blastomatosa é observada no fígado e nos gânglios linfáticos. —

O exame microscópico mostra alterações cadavéricas pronunciadas em todos os órgãos.

DIAGNÓSTICO — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado e nos gânglios linfáticos.

Caso n.º 24 — A. 7.610 — Dr. A. Penna de Azevedo — 11/12/1943. J.P.S., sexo masculino, operário, 46 anos, brasileiro, prêto.

ASPECTO MACROSCÓPICO — Pâncreas de consistência firme, apresentando nódulos de coloração branco-amarelada, com áreas avermelhadas, situadas na cabeça, no corpo e na cauda do órgão. Nódulos metastáticos semelhantes no fígado, rins, tiróide, pulmão. Diminuição do volume do fígado (1.000 g). Caquexia.

ASPECTO MICROSCÓPICO — Os cortes de pâncreas mostram proliferação difusa do estroma interlobular e interacinoso, infiltrado, de modo moderado, por células inflamatórias, principalmente, linfocitos (pancreatite intersticial crônica). Usando o próprio estroma pancreático, encontra-se um blastoma grandemente infiltrante, constituído por células epiteliais cilindricas, geralmente revestindo espaços glandulares, por vêzes de luz bastante ampla. Outras vêzes, o tumor é representado por células em pequenos grupos, de núcleo essencialmente anaplásico, quase sempre situadas em regiões onde se combinam hemorragia e necrose dos tecidos. Na espessura dos septos fibrosos mais desenvolvidos e espessados, encontram-se cortes numerosos de elementos de estrutura glandular e luz muito ampla, reproduzindo, em seu aspecto geral, cortes de condutos excretores atípicos. Nas metástases, encontradas no fígado, rim, tiróide, suprarrenal e pulmão, reproduz-se a mesma estrutura do tumor, sendo dignos de nota o aspecto anaplásico, no rim e a desmoplasia acentuada, no rim e pulmão.

DIAGNÓSTICO — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado, rim, tiróide, suprarrenal e pulmão.

Caso n.º 25 — A. 7.788 — Dr. Eitel Lopes Moreira Duarte — 16/9/1944. L. C. A., sexo feminino, doméstica, 51 anos, brasileira, preta.

ASPECTO MACROSCÓPICO — O pâncreas é aumentado de volume, à custa, sobretudo, da cabeça, que mede 11 x 11 x 7cm. Ao corte, aparece, na cabeça, um tecido estranho, de côr vermelha-escura, com áreas violáceas, opacas; no restante do órgão, o aspecto dos tecidos é, aparentemente, normal.

Não há referência à vesícula biliar. Caquexia.

No lobo superior do pulmão direito, vêm-se três pequenos nódulos, mal circunscritos, do tamanho de uma ervilha.

Estudo microscópico — Nos cortes de pâncreas, observa-se a existência de blastoma constituído por tecido epitelial atípico, cujas células, cilíndricas, elevadas, revestem espaços de luz mais ou menos ampla, cheios de substância mucinosa, em mistura com células descamadas. Em alguns espaços glandulares, existem projeções papilares nas paredes. Na espessura do tumor, ocorrem, com freqüência, a necrose e as hemorragias. O estroma é desenvolvido e fortemente infiltrado por células inflamatórias (linfocitos). Nos cortes do pâncreas em que está conservada a sua estrutura, observam-se proliferação difusa do tecido conjuntivo fibroso, infiltrado por células inflamatórias (pancreatite intersticial crônica) e múltiplas áreas de autólise.

No pulmão, existe um nódulo fibrosado, aprisionando, na sua espessura, estruturas semelhantes às do blastoma do pâncreas.

Diagnóstico — Adenocarcinoma mucífero do pâncreas (ductos pancreáticos).

Metástase no pulmão.

Caso n.º 26 — A. 7.789 — Dr. Eitel Lopes Moreira Duarte — 20/9/1944. A. I. M., sexo masculino, 67 anos, português, branco.

Aspecto Macroscópico — Pâncreas aumentado de volume e deixando vêr, ao nível da cabeça, área de coloração avermelhada. Nódulos amarelados no fígado e no mesentério. Icterícia. Hemo-peritônio (4.000 cm3) Edema dos membros inferiores. Caquexia. Diminuição de volume do fígado e do baço.

Estudo Microscópico — Ao exame microscópico, verifica-se, no pâncreas, a existência de tecido blastomatoso, constituído por células epiteliais cúbicas, fortemente atípicas, de tamanhos e formas variados, dotadas de núcleos irregulares, únicos ou múltiplos. As células do tumor se dispõem em tôrno de espaço de luz central ampla, onde se vêm elementos descamados e certa quantidade de mucina. Encontram-se zonas extensas de necrose e de hemorragia. O estroma do tumor, que parece ser o próprio estroma pancreático espessado, acha-se infiltrado por linfocitos e células plasmáticas e, em certas áreas, por mucina. Algumas vêzes, vêm-se cortes de nervos infiltrados por células blastomatosas, isoladas ou formando ácinos glandulares. Nas

metástases, no fígado e gânglios linfáticos, o tumor apresenta a mesma estrutura descrita, sendo, também, acentuada a atipia celular.

DIAGNÓSTICO — Adenocarcinoma da pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no fígado e nos gânglios linfáticos mesentéricos.

Caso n.º 27 — A. 7.807 — Dr. Eitel Lopes Moreira Duarte — 23/10/1944. A.C., sexo masculino, jardineiro, 43 anos, português, branco.

ASPECTO MACROSCÓPICO — Na cabeça do pâncreas, existe um nódulo volumoso, endurecido, mostrando, ao corte, superfície de côr amarelada, firme, onde se nota aumento de tecido conjuntivo. Metástases no fígado (numerosos nódulos). Hidroperitônio (1.100cm3). Diminuição de volume do fígado e do baço. Edema dos membros inferiores. Caquexia.

ESTUDO MICROSCÓPICO — O exame dos cortes de pâncreas mostra extenso processo de hiperplasia conjuntiva difusa, lobulando restos de tecido pancreático. Os canais pancréaticos são fortemente dilatados e, em alguns, o epitélio de revestimento é achatado, dispondo-se em uma só camada, sugerindo tratar-se de transformação cística. A transformação blastomatosa é reconhecida pela proliferação de células epiteliais atípicas, geralmente revestindo espaços com luz central variável, ora ampla, ora estreita; as células são cilíndricas e elevadas.

O tumor propaga-se aos órgãos e tecidos adjacentes e, com a mesma estrutura, é encontrado nos gânglios linfáticos peripancreáticos e duodeno; neste último, a infiltração blastomatosa atinge não só o peritônio, mas também a camada muscular.

No fígado, a metástase reproduz a estrutura referida, não sendo, contudo, observados espaços glandulares de luz ampla.

DIAGNÓSTICO — Adenocarcinoma cirrótico do pâncreas (ductos pancreáticos).

Metástases no fígado.

Caso n.º 28 — A. 7.817 — Dr. Carlos Bastos Magarinos Tôrres — 7/11/1944. M.J.L., sexo masculino, lavrador, 75 anos, português, branco.

ASPECTO MACROSCÓPICO — No duodeno, nota-se tecido estranho, levemente exuberante, limitado, aparentemente, à ampola de Vater; no pâncreas, vê-se dilatação dos canais excretores, mas não parece existir tecido estranho, ao exame macroscópico. Vesícula biliar distendida, encerrando 100cm3 de bile. Aumento de volume do fígado e do baço. Icterícia. Caquexia (pouco acentuada).

Estudo microscópico — O exame dos cortes histológicos do pâncreas mostra a existência de blastoma epitelial, constituído por células cilíndricas, atípicas, freqüentemente dispostas em várias camadas superpostas e formando espaços glandulares de luz ampla, contendo, em algumas zonas, substância mucinosa, no seu interior. O tecido conjuntivo intersticial aparece aumentado, tornando-se mais evidente em tôrno dos ductos. Em algumas áreas, é possível encontrar-se um grande número de cortes de formações glandulares blastomatosas, na espessura de tecido fibroso. Pequenas porções do tumor sofrem deposição de sais calcáreos, enquanto em outras há necrose de coagulação. O tecido pancreático parenquimatoso apresenta-se bem conservado, apenas comprimido, em algumas regiões, pelo blastoma. Em alguns cortes, é observada a continuidade do tumor ao intestino, em cuja espessura encontram-se formações glandulares blastomatosas que atingem até a mucosa, provàvelmente nas porções vizinhas à ampola de Vater. Metástase com morfologia comparável é encontrada no pulmão.

Diagnóstico — Adenocarcinoma do pâncreas (ductos pancreáticos). Metástases no pulmão.

Não foi verificada a existência de nenhum caso de blastoma maligno originário das ilhotas de Langerhans. Excluída tal individualidade blastomatosa, é possível recolher da série de casos estudados de carcinoma primário do pâncreas, as seguintes conclusões :

A incidência do carcinoma primário do pâncreas, em relação ao número total dos casos de necrópsias examinadas, é de 0,40% e, em relação aos casos de câncer encontrados na mesma série de necrópsias estudadas, é de 4,08%.

LOCALIZAÇÃO NO PÂNCREAS

Na cabeça — A. 2796, 2977, 3523, 3767, 3824, 3930, 5444, 5560, 5756, 6341, 6912, 7113, 7218, 7237, 7542, 7592, 7788, 7789, 7807 e 7817.

Difuso — A. 3464, 5822, 6894, 7072 e 7610.

Na cauda — A. 7343.

Sem localização determinada — A. 2186 e 2345.

Na cabeça — 20 casos — 71,4%.

Difuso — 5 casos — 17,8%.

Na cauda — 1 caso — 3,5%.

Sem localização determinada — 2 casos — 7,1%.

TIPO HISTOLÓGICO

Adenocarcinoma — 22 casos — 78,57%.

Carcinoma acinoso — 6 casos — 21,43%.

Adenocarcinoma: A. 2186, 2796, 2977, 3767, 3824, 3930, 5560, 5756, 6341, 6894, 6912, 7113, 7218, 7237, 7343, 7542, 7592, 7610, 7788, 7789, 7807 e 7817.

Carcinoma acinoso: A. 2345, 3464, 3523, 7072, 5822 e 5444.

Casos com acentuada cirrose: A. 2186, 3523, 3767, 5444, 7218, 7592, 7610 e 7807.

Casos com intensa produção de mucina: A. 3824, 5756, 7237 e 7789.

METÁSTASES

Adenocarcinoma — 22 casos.

No fígado — 15 vêzes.
Nos gânglios linfáticos — 15 vêzes.
No peritônio — 7 vêzes.
No pulmão — 5 vêzes.
Na suprarrenal — 5 vêzes.
Na pleura — 2 vêzes.
No baço — 3 vêzes.
No rim — 2 vêzes.
Nos intestinos — 1 vêz.
Na tiróide — 1 vêz.
No pericárdio — 1 vêz.
No seio venoso longitudinal superior — 1 vêz.
No ovário — 1 vêz.

Incidência das metástases nos casos de adenocarcinoma: 21 vêzes em 22 casos: 95,45%.

Carcinoma acinoso — 6 casos.

Nos gânglios linfáticos — 4 vêzes.
No fígado — 4 vêzes.
No pulmão — 1 vêz.
No epíploon — 1 vêz.
No estômago — 1 vêz.

Incidência das metástases nos casos de carcinoma acinoso: 6 vêzes em 6 casos: 100%.

Incidência das metástases no total dos casos: 27 vêzes em 28 casos: (96,4%.)

Incidência das metástases nos vários órgãos:

Fígado — 19 vêzes — 70,3%.
Gânglios linfáticos — 19 vêzes — 70,3%.
Peritônio — 7 vêzes — 25,9%.
Pulmão — 6 vêzes — 22,2%.
Suprarrenal — 5 vêzes — 18,5%.
Pleura — 2 vêzes — 7,4%.
Baço — 2 vêzes — 7,4%.
Rim — 2 vêzes — 7,4%.
Intestinos — 1 vêz — 3,7%.
Tiróide — 1 vêz — 3,7%.
Pericárdio — 1 vêz — 3,7%.
Epíploon — 1 vêz — 3,7%.
Estômago — 1 vêz — 3,7%.
Ovário — 1 vêz — 3,7%.
Seio venoso longitudinal superior — 1 vêz — 3,7%.

Distribuição segundo a côr:

Branca — 15 casos — 53,5%.
Prêta — 8 casos — 28,5%.
Parda — 5 casos — 17,8%.

Distribuição segundo o sexo:

Masculino — 19 casos — 67,8%.
Feminino — 9 casos — 32,1%.

Distribuição segundo a nacionalidade

Brasileira — 21 casos — 75%.
Estrangeira — 7 casos — 25%.

N.º DO CASO	NÚMERO DA NECROS.	DATA DA NECROS.	IDADE	SEXO	CÔR	NACIONALIDADE	TIPO HISTOLÓGICO	LOCALIZAÇÃO
1	2.186	1924	50 a.	m.	Branca	Portuguêsa	Adenocarcinoma cirrótico	?
2	2.345	1937	38 a.	f.	Preta	Brasileira	Carcinoma acinoso	?
3	2.796	1936	53 a.	m.	Parda	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
4	2.977	1937	54 a.	m.	Branca	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
5	3.464	1937	60 a.	f.	Preta	Brasileira	Carcinoma acinoso	Difuso
6	3.523	1937	45 a.	m.	Preta	Brasileira	Carcinoma acinoso cirrótico	Cabeça
7	3.767	1938	53 a.	m.	Branca	Portuguêsa	Adenocarcinoma cirrótico	Cabeça
8	3.824	1938	76 a.	m.	Branca	Brasileira	Adenocarcinoma mucífero	Cabeça e corpo
9	3.930	1938	69 a.	m.	Branca	Italiana	Adenocarcinoma	Cabeça
10	5.444	1929	66 a.	m.	Preta	Brasileira	Carcinoma acinoso cirrótico	Cabeça e corpo
11	5.560	1931	43 a.	m.	Parda	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
12	5.756	1933	62 a.	f.	Branca	Brasileira	Adenocarcinoma mucífero	Cabeça
13	5.822	1934	50 a.	m.	Branca	Portuguêsa	Carcinoma acinoso	Difuso
14	6.341	1933	29 a.	m.	Parda	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
15	6.894	1935	60 a.	f.	Preta	Brasileira	Adenocarcinoma	Difuso
16	6.912	1935	56 a.	m.	Branca	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
17	7.072	1941	49 a.	m.	Parda	Brasileira	Carcinoma acinoso	Difuso
18	7.113	1941	58 a.	f.	Preta	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
19	7.218	1942	48 a.	f.	Parda	Brasileira	Adenocarcinoma cirrótico	Cabeça
20	7.237	1942	50 a.	m.	Branca	Italiana	Adenocarcinoma mucinoso	Cabeça
21	7.343	1942	65 a.	f.	Branca	Italiana	Adenocarcinoma	Corpo e cauda
22	7.542	1943	46 a.	f.	Branca	Brasileira	Adenocarcinoma	Cabeça
23	7.592	1943	50 a.	m.	Branca	Brasileira	Adenocarcinoma cirrótico	Cabeça
24	7.610	1943	46 a.	m.	Preta	Brasileira	Adenocarcinoma cirrótico	Difuso
25	7.788	1944	51 a.	f.	Preta	Brasileira	Adenocarcinoma mucífero	Cabeça
26	7.789	1944	67 a.	m.	Branca	Portuguêsa	Adenocarcinoma mucífero	Cabeça
27	7.807	1944	43 a.	m.	Branca	Portuguêsa	Adenocarcinoma cirrótico	Cabeça
28	7.817	1944	75 a.	m.	Branca	Portuguêsa	Adenocarcinoma	Cabeça

RESUMO

O estudo anatomopatológico baseado em uma coleção de 6823 necrópsias, constantes do arquivo da Seção de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, realizadas durante os anos de 1919 a 1944, revelou a existência de 28 casos de carcinoma primário do pâncreas. A incidência dêste tipo de tumor entre o total das necrópsias examinadas atinge a 0,40% e, entre os casos de câncer observados na referida série de necrópsias, a 4,08%.

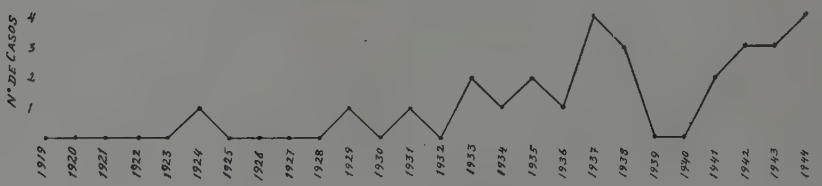
O tumor localizou-se na cabeça do pâncreas em 20 casos (71,4%); na cauda, em um caso (3,5%); difuso, em cinco casos (17,8%) e sem localização precisada, em dois casos (7,1%).

O tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma, reconhecido em 22 casos (78,57%); e em seguida o carcinoma acinoso, em seis casos (21,43%). Geralmente se observa o tipo cirrótico e, em alguns casos, era pronunciada a formação de mucina.

A incidência das metástases, em relação aos casos de adenocarcinoma, foi de 95,45% (21 vêzes em 22 casos) e, em relação ao carcinoma acinoso, de 100% (6 vêzes em 6 casos). Entre os órgãos atingidos pelas metástases, citam-se em ordem decrescente: o fígado e os gânglios linfáticos (70,3%), o peritônio (25,9%), o pulmão (22,2%), a suprarrenal (18,5%), a pleura, baço e rim (7,4%), os intestinos, tiróide, pericárdio, epíploon, estômago, ovário e seio venoso longitudinal superior (3,7%). Em um só caso, não houve produção de metástase (3,57%).

Em relação às metastases no peritônio, é interessante acentuar a sua maior freqüência nos casos de adenocarcinoma (7 vêzes em 22 casos).

CARCINOMA DO PÂNCREAS — DISTRIBUIÇÃO ANUAL

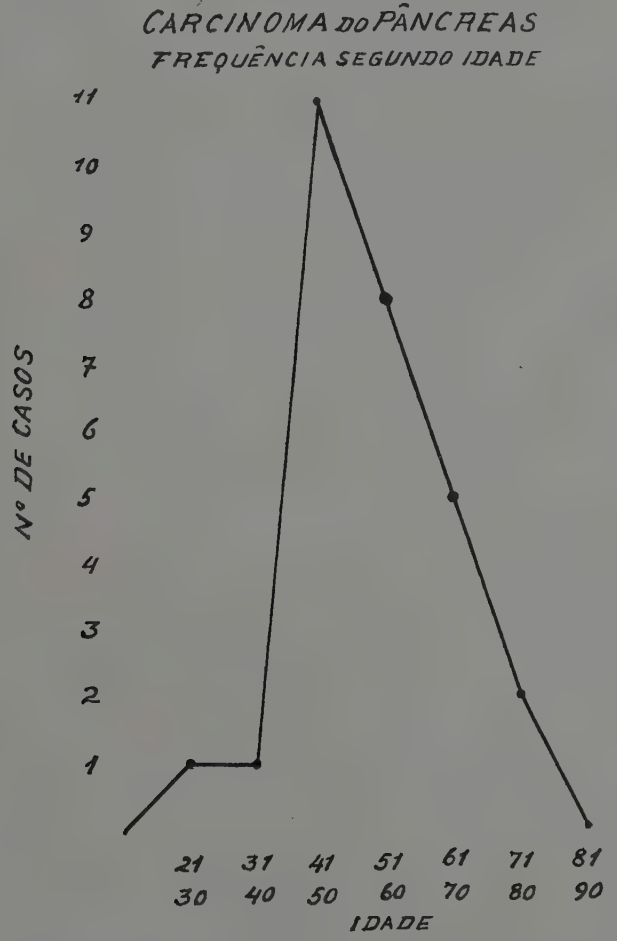


A distribuição do tumor, segundo o sexo, foi de 19 casos em indivíduos do sexo masculino (67,8%) e nove casos, para os do sexo feminino (32,1%), fornecendo a relação de cêrca de 2:1.

Segundo a nacionalidade, observaram-se 21 casos (75%) em brasileiros e sete casos (25%) em estrangeiros.

Segundo a côr, em 15 casos (53,5%) eram indivíduos de côr branca, em oito casos, (28,5%) de côr preta e, em cinco casos (17,8%), de côr parda.

O maior número de casos, em referência à idade, ocorreu em indivíduos de 41 a 50 anos, quando a incidência foi de 11 casos ou 39,3% do total dos casos observados.



Em referência à ocorrência anual, verifica-se o maior número (22 casos ou 78,9%) nos últimos dez anos, isto é, de 1935 a 1944.

CONCLUSIONS

The pathological study on 6.823 necropsies recorded in the archives of the Pathological Anatomy Department of the Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, and performed from 1919 to 1914, revealed the existence of 28 cases of primary carcinoma of the pancreas. The incidence of this kind of tumor amongst the total amount of post mortem examinations attains 0.40%, and amongst the carcinoma cases of the same series of necropsies it attains 4.08%.

The tumor was located in the head of the pancreas in 20 cases (71.4%), in the tail in 1 case (3.5%); it was diffused in 5 cases (17.8%) and without specified location in 2 cases (7.1%).

The predominant histological type, was adenocarcinoma, acknowledged in 21 cases (75%) and acinous carcinoma in 7 cases (25%). As a rule, the cirrhotic type has been observed and, in some cases the formation of mucin was conspicuous.

The incidence of metastases, with regard to the adenocarcinoma cases, was 95% (20 times amongst 21 cases) and, with regard to acinous carcinoma, it was 100% (7 times in 7 cases). The organs attained by metastases are quoted in decreasing order as follows: liver and lymphnodes (70.3%), peritoneum (25.9%), lungs (22.2%), adrenals (18.5%), pleura, spleen and kidneys (7.4%), intestine, thyroid, pericardium, epiploon, stomach, ovaries and longitudinal superior venous sinus (3.7%). In only one case there was no metastasis.

As regards peritoneal metastases, we deem interesting to emphasize its major frequency in the adenocarcinoma cases (6 times amongst 21 cases).

The distribution of the tumor, according to sex, was 19 cases in males (67.8%) and 9 in females (32.1%) with a ratio of about 2:1.

As to nationality, 21 cases (75%) were observed in Brazilians and 7 cases (25%) in foreigners.

As to colour, 15 cases (53.5%) in white people, 8 cases (28.5%) in negroes and 5 cases (17.8%) in mulattoes.

With regard to age, the major number of cases occurred in individuals from 41 to 50 years old, when the incidence was of 11 cases or 39.3% amongst the total amount of the cases observed.

As to annual occurrence, the largest number (22 cases or 78.9%) was seen in the last decennium, i. e. from 1935 to 1944.

BIBLIOGRAFIA

1 — Bard, L. & Pick, A.

1888. Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique du cancer primitif du pancreas. Revue de médicine VIII : 257.

2 — Bohn

Citado por Leven (n. 14).

3 — Chauffard, M. A.

1908. Le cancer du corps du pancreas. Bull. acad. de méd., Paris 60 : 242.

4 — Da Costa, J. M.

Citado por Kiefer, E. D. (n.° 12).

5 — Duff, G. L.

1939. The clinical and pathological features of carcinoma of the body and tail of the pancreas. Bull. Johns Hopkins Hosp. 65, 1 : 69.

6 — Eppinger

Cit. por Grüber, G. B. (n.° 9).

7 — Eustermann, G. B. & Wilbur, D. L.

Citado por Levy-Lichtmann (n.° 15).

8 — Ewing J.

1940. Neoplastic diseases, IV ed., Philadelphia & London.

9 — Gruber, G. B.

1929. Pathologie der Bauchspeicheldrüse, in Henke & Lubarsh, Handb. der spez. path. Anatomie und Histologie, V/2, 513, Berlin.

10 — Hartman, H. R.

Citado por Leven (n.° 14).

11 — Hick, F. K. & Mortmer, H. M.

1934. Carcinoma of the pancreas. J. of Lab. and Clin. Med. 19, 10 : 1058.

12 — Kiefer, E. D.

1927. Carcinoma of the pancreas. Arch. Int. Med. 40 :.

13 — Kühn, A.

1887. Über primäres Pancreaskarcinom im Kindesalter. Berl. klin. Wchnschr. 24 : 494.

14 — Leven, N. L.

1933. Primary carcinoma of the pancreas. Amer. J. Cancer 18 : 852.

15 — Levy, H. & Lichtmann, S. S.

1940. Clinical characterization of primary carcinoma of the body and tail of the pancreas. Arch. Int. Med. 65 : 607-626.

16 — Riese, H.

1927. Die Chirurgie des Pankreas, in Kirschner, M. & Nordmann, O., Die Chirurgie, Berlin, Urban & Schwarzenberg.

Citado por Levy-Lichtmann (n.° 15).

17 — Von Rokitansky, C.

Citado por Leven (n.° 14).

18 — Sproul, E. E.

1938. Carcinoma and venous trombosis. Amer. J. Cancer 34 : 566.

Imunidade e permeabilidade celular

por

F. da Rocha Lagôa

Para BORDET, (4) a vida é a manutenção de um equilíbrio incessantemente ameaçado.

Nesta definição, é o sentido de vida condicionado à harmonia das trocas entre os meios interno e externo. Se o órgão decorre da função, deveria a célula viva diferenciar um elemento, especializando-o para facilitar estas trocas. E', na realidade, o que acontece, resultando dêste fato as propriedades particulares da periferia do protoplasma celular.

Se em muitas células não se pode afirmar a existência de uma membrana diferenciada, todos os atuais estudiosos do assunto são concordes em que a camada limitante celular possue propriedades que lhe são próprias, fazendo-a funcionar de maneira diferente do restante do citoplasma, apesar de parte integrante dêle. Alguns autores negaram a existência de qualquer elemento na periferia celular, destacando-se entre êles BOTTAZI, FISCHER e LAPICQUE (34), para os quais os fenômenos observados decorreriam simplesmente do estado coloidal *sui-generis*, em que se encontra o protoplasma vivo. (GLIODE de BOTTAZI). Outros tornaram-se fervorosos adeptos da existência de um elemento periférico celular com propriedades específicas, reproduzíveis *in vitro*, sendo numerosas as teorias emitidas a fim de explicar a natureza e o mecanismo de ação desta, para êles, verdadeira membrana celular.

Citaremos algumas dentre as muitas teorias existentes. Foi PFEFFER (51) o primeiro que, após estudos em membranas de precipitação, emitiu a hipótese de que a camada periférica do protoplasma era constituida de uma membrana sólida de precipitação semipermeável (permeável ùnicamente à água e impermeável aos sais) tendo um funcionamento idêntico às membranas artificiais de TRAUBE.

Para MEYER (43) e OVERTON (49), a membrana celular seria formada por lípides, motivo pelo qual as substâncias liposolúveis penetram mais fàcilmente nas células. Esta teoria foi estabelecida após experiências farmacodinâmicas sôbre a medida de atividade de diferentes narcóticos. NATHAN-

* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.

SON (45), a supoz formada em mosaico, composta de lípides e colóides aquosos do protoplasma, os primeiros dos quais seriam impermeáveis às substâncias lipo-solúveis, enquanto que a água e as substâncias nela solúveis passariam pelos segundos.

CLOWES (11), baseado em mecanismos coloidais, lançou a hipótese de que a camada limitante protoplásmica seria uma emulsão coloidal, em que haveria mudanças das fases, sob a influência de fatores externos. Demonstrou que uma emulsão de óleo em água transforma-se por adição de Cl2 Ca numa emulsão de água em óleo e que o estado primitivo restabelece-se pela adição de OHNa. Quando houvesse uma emulsão oleosa em solução aquosa, a fase da água seria contínua e as substâncias nela solúveis atravessariam, mas quando houvesse a solução aquosa em óleo, a fase do óleo é que se tornaria contínua e permeável.

HANSTEEN-CRANNER (29), baseado em experiências sôbre a saída de fosfatides hidro-solúveis e não hidro-solúveis das células, e nas relações existentes entre êsses fenômenos, a temperatura e o meio químico, levantou a hipótese de que "as camadas plasmáticas dos corpos celulares (membrana exterior do protoplasma e membranas particulares dos vacúolas) se apresentam como um sistema coloidal, cujo dispersante, semi-sólido e hidrófilo, é constituido de fosfatides insolúveis nagua". Neste sistema coloidal, haveria relações estreitas entre as duas modalidades de fosfatides. Usando soluções normais, verificou que a influência dos sais sôbre a eliminação de fosfatides é proporcional à sua atividade coloidal. Esta concepção apoia-se principalmente no fato de nunca ter o autor constatado a saída de albuminas em células vegetais, ao passo que a saida de fosfatides, dá-se abundantemente. Posteriormente, GRAEFE (28) verificou que células vegetais intactas deixam exsudar não só fosfatides, mas também albuminas. GELLHORN (24), criticando essa teoria, pergunta como, mesmo admitindo-se a sua veracidade, explicar, então, as grandes diferenças de velocidade na passagem de diversas substâncias, fato êste que levou OVERTON a formular sua teoria lipidica.

Na concepção de FREE (19), a membrana plasmática se comporta como um colóide hidrófilo em emulsão, colóide para o qual a permeabilidade é determinada pelas modificações do teor em água da fase dispersa. O entumecimento da fase dispersa diminuiria a permeabilidade, por diminuição das vias de difusão da fase contínua. O desentumecimento agiria de modo inverso.

HAYNES (30), em 1921, lançou a hipótese segundo a qual a membrana plasmática seria constituida por um colóide em emulsão, sendo o líquido dis-

persante uma solução tamponada. Os sais e as substâncias não eletrolíticas modificaraim a permeabilidade, deslocando o pH da solução tamponada: A concentração dos ions H seria assim aumentada pelos sais (os cations bivalentes seriam mais ativos que os cloretos alcalinos) e diminuida pelas substâncias não condutoras. Para êle, a permeabilidade da membrana seria máxima no ponto iso-elétrico. Um aumento da concentração em ions H provocada, por exemplo, por sais, aumentaria a permeabilidade, se o ponto iso-elétrico do colóide plasmático se achasse com pH menor que o da solução tamponada.

Experiências posteriores, realizadas por RISSE (55) em membranas artificiais e comprovadas por PFEIFFER (52) mostraram que a permeabilidade das membranas de gelatina e colódio aumentam com o entumecimento e se apresenta maior em seu mínimo que no ponto iso-elétrico.

Essas experiências apenas nos indicam, como diz GELLHORN (24), que os sais produtores de entumecimento são aqueles que aumentam a permeabilidade, ao passo que o desentumecimento produz sempre uma diminuição da permeabilidade, fenômeno que na opinião de TSCHERMAK (70) é devido à "modificação descendente, liofoba, desnaturante e agregante" dos colóides, sendo o aumento da permeabilidade resultante do fenômeno contrário "ascendente, liofilas ou hidratantes e dispersantes."

RONDONI (58) concebe a membrana celular formada por uma emulsão, em que lipides e proteinas embebidos dagua formariam as duas fases, podendo variar a parte que estivesse como fase contínua ou dispersa, de acôrdo com o estado funcional do protoplasma, que seria responsável por notáveis variações da permeabilidade.

DEVAUX admite, como HANSTEN-CRANNER (29), ser a membrana constituida de uma camada monomicelar. Para êle, seria uma camada monomonecular orientada, sendo todo o limite de superfície do protoplasma sempre originalmente mono-monecular, mas susceptível de espessar-se, fixando novas moléculas, devendo tôda membrana plasmática possuir duas faces dissemelhantes, constituindo cada uma delas um campo de fôrças semimoleculares. Formaria a membrana plasmática uma verdadeira barreira dinâmica, capaz de impedir ou filtrar, uma a uma, as moléculas, orientando-as e polarizando-as, o que constituiria uma condição favorável às interações químicas e fixando-as enfim por adsorção ou químicamente. Traube (69), em sua teoria da pressão de adesão, é de opinião que a velocidade da passagem das subtâncias para o interior da célula não é apenas condicionada â sua lipo-solubilidade, mas, principalmente, a um aumento da sua tensão de superfície.

Zipf (75), baseando-se em experiências realizadas sôbre a fixação de substâncias básicas e ácidas sôbre a albumina, gelatina e ácido nucleico, é de opinião que a fixação de substâncias pelas células deve ser considerada sob o ponto de vista químico, sendo um processo que se caracteriza por uma troca de ions. Admite que os cations polivalentes (sendo o pH constante, os anions ficam em equilíbrio) impedem a fixação dos venenos básicos e libertam as substâncias básicas já fixadas, e que, inversamente os anions polivalentes impedem (sendo o pH constante, os cations permanecem em equilíbrio) a fixação dos venenos ácidos e libertam as substâncias ácidas já fixadas. Considera êsse autor que as substâncias lipídicas fixam os venenos ácidos ou básicos de um modo puramente químico.

Esta teoria é de grande simplicidade, mas não permite explicar as grandes diferenças de velocidade na passagem das substâncias orgânicas (sais neutros e açúcares) e as existentes entre as passagens dos ácidos e bases.

Brinkmann e Szent-gyorgyi (5) demonstraram que o ácido carbônico, oxigênio e amoniaco possuem certa atividade de superfície na interface da água-éter de petróleo, o que não se dá quando são, ao inverso, água-ar ou éter de petróleo-ar.

Êste fato torna possível, na opinião de Gellhorn, (24) compreender a ação reguladora que exercem os mínimos processos metabólicos sôbre a permeabilidade das camadas limitantes celulares e conceber a influência dos fenômenos de permeabilidade sôbre os processos metabólicos. "Constata-se, assim, que a permeabilidade das superfícies limitantes tem relações as mais estreitas com os fenômenos fundamentais da vida em geral."

Gorter & Grendel (22) demonstraram que os lipides dos eritrocitos de várias espécies, quando espalhados, formando uma camada monomolecular, ocupam uma área que é exatamente o dôbro daquela da superfície do eritrocito. Êste fato os levou a admitir acharem-se os lipides na superfície da célula, dispostos formando um folhêto bimolecular, onde os grupos polares hidratados estão na interface da película, constituindo a porção hidrocarbonada da molécula o interior da membrana. As moléculas lipídicas, nesta teoria, estariam dispostas radialmente, fato que Schimitt (62), ao examinar a birefringência dos eritrocitos, com luz polarizada, constatou ser verdadeiro.

Recentemente, Danielli & Davson (12) baseando-se nestes estudos, admitiram, achar-se adsorvida a membrana lipídica da superfície do protoplasma, uma película de moléculas protéicas, situadas em cada interface água-

lípide, estando no caso dos eritrocitos, as proteinas dispostas tangencialmente à superfície da célula.

RUHLAND (60) e RUHLAND & HOFFMANN (61), apoiando-se em experiências realizadas principalmente em células vegetais, lançaram a teoria segundo a qual à membrana celular seria um ultra-filtro molecular, tendo a maior importância na permeabilidade o tamanho dos poros da membrana e o estado de dispersão das substâncias. Segundo êles, os corantes ou substâncias em soluções aquosas, fortemente coloidais, quer sejam ácidas ou básicas, não são fixadas pelas células vegetais vivas, o que sòmente se daria quando elas formassem sistemas grandemente dispersos. Nela, teria importancia capital o volume da molécula. Basearam-se êles, grandemente, no paralelismo existente entre a velocidade de penetração na célula e a difusibilidade na membrana de gelatina.

MICHAELIS (44) admite, em sua teoria, que a membrana celular seja um ultra-filtro, possuindo uma carga elétrica, devido à adsorção de ions na sua superfície. Se seus poros fôssem grandes, a passagem através dela de ions não sofreria a influência de sua carga elétrica, mas, tratando-se de um ultra-filtro, no qual os poros possuem um diâmetro um pouco superior ao da molécula a atravessar, os ions aí existentes influenciam a passagem, deixando apenas atravessar os de sinais contrários. O fato aconteceria como na membrana de colódio que, sendo de carga negativa, é seletivamente permeável aos cations e, se for elétricamente positiva, será apenas permeável aos anions.

Nenhuma das teorias aquí resumidamente expostas, consegue explicar com segurança a natureza e o verdadeiro funcionamento da camada limitante celular, mas hoje, não se pode negar a existência dêsse elemento física, química e micelarmente diferenciado, como afirma KOPACZEWSKI (34) "A camada limitante celular é, sob o ponto de vista físico, uma camada mais densa, mais condensada, mais viscosa que as camadas subjacentes do protoplasma. Sob o ponto de vista químico, é um complexo de adsorção entre prótides e lípides, complexo fàcilmente reversível. A fase externa, por suas afinidades com a fase dispersante e por seus grupos polares, determina o sentido da corrente. Sob o ponto de vista micelar, e êste um sistema hidrófilo cujo grau de hidratação depende da natureza e da concentração dos ions de contacto. Por conseqüência, o grau de entumecimento varia em função dêsses fatores e a permeabilidade também". Lembra ainda que atualmente não se deve considerar a limitante celular sob o ponto de vista morfológico, mas sim sob o ponto de vista dinâmico.

Sem dúvida, as teorias expostas mostram aspectos sob os quais, muitas vêzes, devem apresentar-se, quando em funcionamento, as limitantes celula-

res. Baseiam-se quasi tôdas, no entanto, em reproduções artificiais de fatos aparentemente semelhantes aos ocorridos *in vivo*. As membranas obtidas artificialmente podem apresentar, sem dúvida, pràticamente, um certo grau de permeabilidade, mas nunca possuem a propriedade de adaptação ao meio circundante, fato característico das membranas dos tecidos vivos, que possuem também o poder de auto-formação variável e adaptável a tôdas as mudanças de condições da matéria viva, tornando-se permeável em determinadas condições e impermeável em outras, sendo que algumas membranas celulares possuem não sòmente a propriedade de semipermeabilidade, mas também a de permeabilidade seletiva, propriedade esta que logo desaparece com a morte da célula. Constituindo uma das características da vida, o poder de adaptação contínuo entre as condições internas e externas, e sendo a camada limitante, na célula, um dos principais elementos encarregados de mantê-la, por fôrça, será ela susceptível de funcionar sob diferentes aspectos, conforme forem as condições, podendo então se identificar aos modelos estudados, se para a manutenção do equilíbrio dos meios, tal tornar-se necessário.

A membrana, sendo parte integrante da célula viva, é, como esta, um sistema dinâmico, susceptível de alterar sua composição e estrutura com as variações do protoplasma e do meio que a circunda.

Atualmente, não se pode deixar de admitir que grandes passos já foram dados para a solução do problema, possuindo-se elementos, que se pode afirmar serem susceptíveis de aumentar ou diminuir a permeabilidade celular, fato concreto, no qual baseamos nosso trabalho.

Para terminar êste capítulo, repetiremos o que diz GELLHORN, em sua magnífica monografia "Das Permeabilitatsproblem" nossa principal fonte informadora: "Quaisquer que sejam os nossos conhecimentos atuais, pode-se concluir com certeza que as substâncias que modificam a permeabilidade da célula o fazem de modo diverso, sendo-nos impossível, até o presente, dar uma explicação dêstes fenônemos". "Apesar de tudo, temos já adquirido a certesa de que nos é possível compreender o que é, em princípio, a permeabilidade celular e, ainda, como se pode modificá-la, experimentalmente.

II

PLANO DE PESQUISA. MATERIAL E MÉTODOS

Constituiu nosso objetivo verificar a influência das variações da permeabilidade celular sôbre os fenônemos da resistência orgânica às infecções e sôbre a produção de anticorpos. Para tal, utilizamos três grupos de substâncias, com ações diferentes sôbre a mencionada permeabilidade.

O primeiro grupo, foi formado por substâncias permeabilizantes: testosterona, acetilcolina e fator de difusão do estafilococo.

Para VIALE (71), a terapêutica do rejuvenescimento, mediante transplante testicular, deve sua eficácia à ação permeabilizante dos extratos testiculares claramente demonstrada por DURAN-REYNALDS (15), PIJOAN (53), MC CLEAN (39), CLAUDE (10) e FAVILLI (18), sendo que êste ultimo, estudando o fenômeno, constatou o aumento da permeabilidade à água em ovos de ouriço do mar, quando tratados pelos referidos extratos, havendo também maior fragilidade dos glóbulos vermelhos sanguíneos, quando nas mesmas condições. Posteriormente, o mesmo autor diferenciou duas substâncias, com ação diversa, existentes nos extratos testiculares, uma presente apenas nos extratos de órgãos frescos e atuando sôbre a permeabilidade celular; outra, encontrada nos extratos purificados, ativa em diluições altíssimas e responsável pelo fenômeno de difusão em alguns tecidos.

Usamos em nossas verificações o hormônio sexual masculino, propinato de testoterona sintético, que ROCHA LAGÔA (58) verificou também possuir ação permeabilizante.

A ação permeabilizante da acetilcolina foi verificada por OKAMOTO (47), GELLHORN & NORTHRUP (25) e SMOGYI & VERZAR (66). Empregamos acetilcolina Roche. A ação do fator de difusão de estafilococo foi demonstrada por DURAN-REYNALDS (15). O fator por nós usado foi obtido por técnica idêntica à do autor.

Na opinião de alguns estudiosos do assunto, entre os quais DURAN-REYNALDS (15), o elemento permeabilizante existente nos extratos testiculares é de natureza idêntica ao fator de difusão do estafilococo, designando-se ambos como "fatores de difusão". Êsses fatores teem sido encontrados em várias bactérias, venenos de cobra, produtos de secreção de vários insetos e em alguns tecidos de natureza maligna. CHAIN & DUTHIE (8), identificaram alguns dêsses fatores de difusão com enzimas mucolíticos (hialuronidases), descrevendo êsses autores o fenômeno de difusão nos tecidos como uma ação enzimática sôbre o ácido hialurônico do tecido conjuntivo. Se os fatores de difusão teem ação tissular ou celular constitue assunto ainda controverso. Servem êles para uma função nutritiva e agressiva nas bactérias, serpentes, insetos e peixes, possuindo nos mamíferos função reprodutora. Tem-se constatado que extratos com fatores de difusão altamente poderosos, quando injetados em mistura com corantes, não modificam a seletividade normal dos tecidos a êles. Côres ácidas, como o vermelho congo e T. 1824, que normalmente não se localizam no sistema nervoso, conservam esta propriedade, quando injetados com fatores de difusão. Ao contrário, a capaci-

dade de coloração normal do sistema nervoso pelo pardo de BISMARCK (côr básica) é muito aumentada quando êste é injetado nas mesmas condições. (FRIEDMAN) (71).

O segundo grupo foi constituido por substâncias que diminuem a citada permeabilidade; atropina, adrenalina e cálcio. A ação diminuidora da permeabilidade celular que possue a atropina, foi demonstrada por OKAMOTO (47), GELLHORN E. e H., (23) e VOLOSKOV (45). Usamos sulfato de atropina.

A ação da adrenalina foi verificada por LANGE (37), OKAMOTO (47), GELLHORN E. e H., (23), NETTER (46) e GELLHORN & NORTHRUP (25). Usámos cloreto de adrenalina.

A do cálcio, pelos estudos de CLOWES (11), SEIFRIZ (63), ABDERHALDEN & GELLHORN (1), FAURET-FREMIET (17) e CHAMBERS (7). Empregamos gluconato de cálcio a 10%.

Enfim, o terceiro grupo foi integrado por uma substância que mantém a permeabilidade normal: a cortina (extrato de córtex suprarrenal).

A ação reguladora da córtex suprarrenal sôbre o equilíbrio electrolítico é fato bastante conhecido, mas a maneira pela qual a córtex intervem nesta ação é assunto ainda controverso. Para alguns, a sua falta causaria, primàriamente, uma excreção anormal de sódio, o que motivaria o desequilíbrio electrolítico. Para êstes, ela atuaria primordialmente sôbre o metabolismo do sódio. Para outros, ela agiria mantendo o potássio normalmente no interior da célula. Na sua falta, êle passaria para os líquidos extra-celulares, o que seria causa da perturbação electrolítica do organismo. Ambos os pontos de vista baseiam-se em haver na insuficiência suprarrenal ou na ausência da glândula, uma diminuição do sódio plasmático, com aumento do potássio e hidratação dos tecidos, hidratação esta devida a passagem dos líquidos extra-celulares para intra-celulares. Êsses fatos desaparecem pela administração de extrato cortical. DUNCAN (14), em seu recente tratado, ensina: "O mecanismo de ação da cortina em suas conexões não é conhecido, mas provàvelmente êle se exerce sôbre as membranas celulares em geral e não sòmente sôbre o rim, mantendo a sua permeabilidade normal ou impermeabilidade ao sódio e potássio e preservando a distribuição normal dêstes electrolitos e água entre as fases extra e intracelular".

Recentemente RAUSCHSCHWALBE (54) e CICARDO (9) demonstraram a ação da cortina sôbre a membrana celular. O primeiro verificou que a cortina retarda a passagem do corante tropeolin na pele da rã, tanto de fora para dentro, como de dentro para fora, não afetando as mudanças de vo-

lume dos músculos da rã, quando colocadas em soluções hipotônicas, isotônicas e hipertônicas. O segundo autor demonstrou que a falta da córtex suprarrenal causa um aumento da permeabilidade celular ao potássio, que se difunde nos liqüidos extra-celulares, havendo também edema dos tecidos causado pela entrada neles dos ions sódio, cloro e de água. Tôdas essas perturbações desaparecem pela administração de desoxicorticosterona (um dos princípios ativos da córtex suprarrenal), que age impedindo a saida anormal do potássio do interior celular, restabelecendo a permeabilidade normal da célula.

Ambos os trabalhos sugerem consistir a ação da córtex suprarrenal sôbre a permeabilidade celular, essencialmente em mantê-la normal.

Usamos sempre extrato total de córtex suprarrenal (Eschatin Parke-Davis).

Escolhidas as substâncias a usar, procuramos verificar a sua ação sôbre a resistência orgânica às infecções e produção de anticorpos.

Para o estudo da resistência, escolhemos camondongos adultos, que, foram inoculados por lotes, com os seguintes germes: Klebsiella pneumoniae 1.250.000; Pseudomonas aeruginosa 60.000.000; Salmonella enteritidis 900.000.000; D. pneumoniae 60.000.000. Para a determinação da quantidade de germens, foi empregado o método nefelométrico, sendo estas cifras escolhidas por constituirem a menor quantidade de nossas amostras capaz de produzir uma infecção septicêmica mortal em cêrca de 24 horas, com exceção do Pneumococo que causou a morte em aproximadamente, 48 horas.

Foram os animais divididos em grupos de 10, recebendo, 10 a 15 minutos antes da inoculação dos germes, as substâncias de ação a estudar, por via peritoneal ou muscular, como mostram os quadros anexos.

Os animais mortos foram necropsiados, sendo sempre feita a semeadura do sangue do coração, colhido por punção asséptica.

Para as determinações de produção de anticorpos, usamos coelhos com 1.800 a 2.300 gramas, que foram imunizados com uma série de seis injeções intravenosas de um antígeno múltiplo, quasi semelhante ao empregado por Roberts (56) para estudar a influência do bloqueio do S.R.E. sôbre a formação de anticorpos. O espaço entre uma inoculação e outra foi de 5 dias, com exceção do usado entre a primeira e segunda, que foi de 3 dias. O antígeno por nós usado foi formado por 3ml. de uma suspensão a 5% de glóbulos de carneiro desfibrinados e lavados, 2ml de sôro humano recente-

mente colhido e 1ml. de uma suspensão de Salmonella enterítidis ..... (± 1.000.000.000). Com êsses diferentes elementos antigênicos, procuramos verificar respectivamente a produção de hemolisinas, precipitinas e aglutininas. Foram os animais, sempre, 5 a 10 minutos antes de cada inoculação, injetados por via venosa ou muscular com as substâncias, cuja ação estudavamos, como indicam as tabelas.

Para a dosagem das hemolisinas, utilizamos a técnica habitual — diferentes diluições de sôro a dosar adicionado de uma suspensão a 2,5% de glóbulos de carneiro, desfibrinados e lavados e de complemento recente de cobaia, (2 unidades) sendo o volume completado com água fisiológica. Leitura, após 1 hora, de banho-maria a 37°.

Para dosar as precipitinas, foi o sôro diluído sucessivamente e após acrescentado, conforme a técnica, soro humano lentamente. Leitura, 5-10 minutos após.

Para dosar as aglutininas, utilizamos a técnica usualmente empregada para a realização da reação de Widal: diluições progressivas de soro adicionadas de uma quantidade constante de suspensão bacteriana. Leitura, após 24 horas de estufa a 37°.

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	K. pneumoniae 1.25 .	10 mortos— 18 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	K. pneumoniae 1.250.00	4 mortos — 18 hs. 6 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	2 mortos — 18 hs. 8 vivos — 96 hs.	O exame macroscópico nada revelou
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml VIA PERITONEAL.	10	K. pneumoniae 1.250.000	4 mortos — 18 hs. 6 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	K. pneumoniae 1.250.00	5 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 6 hs.	—
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,03 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	K. pneumoniae 1.250.000	4 mortos — 24 hs. 6 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM GLUCONATO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONEAL.	10	K. pneumoniae 1.250.000	1 morto — 18 hs. 3 mortos — 14 hs. 6 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM CORTINA 2 u. CÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	K. pneumoniae 1.250.000	3 mortos — 48 hs. 7 mortos — 72 hs.	De 9 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.	10	K. pneumoniae 1.250.000	8 mortos — 24 hs. 2 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração

PSEUDOMONA AERUGINOSA

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
	10	P. aeruginosa 60.000.000	6 mortos — 18 hs. 4 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	P. aeruginosa 60.000.000	8 mortos — 18 hs. 2 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	—	1 morto — 18 hs. 9 vivos — 96 hs	O exame macroscópico nada revelou
	10	P. aeruginosa 60.000.000	9 mortos — 18 hs. 1 morto — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml. VIA PERITONAL.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	P. aeruginosa 60.000.000	10 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	—	10 vivos — 96 hs.	
	10	P. aeruginosa 60.000.000	7 mortos — 24 hs. 3 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,05 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	P. aeruginosa 60.000.000	4 mortos — 24 hs. 6 mortos — 48 hs.	De 8 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM GLUCONATO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONAL.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	P. aeruginosa 60.000.000	4 mortos — 24 hs. 2 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM CORTINA 2 u [illegible] VIA INTRAMUSCULAR	10	—	4 mortos — 72 hs. 10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.	10	P. aeruginosa 60.000.000	1 morto — 18 hs. 4 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração

SALMONELLA ENTERITIDIS

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1 3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	S. ente ítidis 900.000.000	6 mortos — 24 hs. 3 mortos — 48 hs. 1 morto — 72 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	S. enterítidis 900.000.000	2 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs. 3 mortos — 72 hs.	De 7 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	2 mortos — 18 hs. 8 vivos — 96 hs.	O exame macroscópico nada revelou
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml VIA PERITONEAL.	10	S. enterítidis 900.000.000	5 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	S. enterítides 900.000.000	5 mortos — 24 hs 5 mortos — 72 hs.	De 9 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ADRENALINA 0.05 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	1	S. enterítidis 900.000.00	4 mortos — 24 hs. 4 mortos — 48 hs. 2 mortos — 72 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs..	—
INOCULADOS COM GLUCONATO DE INOCULADOS COM GLUCONATO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONEAL.	10	S. enteríditis S. enterítidis 900.000.000	3 mortos — 24 hs. 3 mortos — 24 hs. 4 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	3 mortos — 72 hs.	—
INOCULADOS COM CORTINA 2. UÇÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	S. enterítidis 900.000.000	1 morto — 24 hs. 3 mortos — 48 hs. 3 mortos — 72 hs. 3 vivos — 96 hs.	De 7 foi isolado o germen do sângue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.....	10	S. enterítidis 900.000.000	3 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs. 2 mortos — 72 hs.	De 8 foi isolado o germen do sângue do coração

DIPLOCCOCUS PNEUMONIAE

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
	10	D. pneumoniae 60.000.000	1 morto — 18 hs. 2 mortos — 24 hs. 7 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 6 mortos — 72 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	—	1 morto — 18 hs. 9 vivos — 96 hs.	O exame macroscó ico nada revelou
	10	D. pneumoniae 60.000.000	10 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml. VIA PREITONEAL	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 4 mortos — 72 hs. 2 mortos — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 5 mortos — 72 hs. 1 morto — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,05 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	D. pneumoniae 60.000.000	3 mortos — 48 hs. 6 mortos — 72 hs. 1 morto — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM GLUCONÁTO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONEAL.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
	10	D. pneumoniae 60.000.000	1 morto — 48 hs. 5 mortos — 72 hs. 4 vivos — 96 hs.	Dos 9 foi isolado o germen do sângue do coração
INOCULADOS COM CORTINA 2 u. CÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 5 mortos — 72 hs. 1 morto — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sângue do coração

HEMOLISINAS

	N.º DE ANIMAIS	TITULOS MAXIMOS DE HEMOLISE ALCANÇADOS					
		1.ª SANGRIA 3.º DIA	2.ª SANGRIA 8.º DIA	3.ª SANGRIA 13.º DIA	4.ª SANGRIA 18.º DIA	5.ª SANGRIA 23.º DIA	6.ª SANGRIA 28.º DIA
TESTOSTENONA 5 mgr. INTRA-MUSCULAR.	1	1/20 negativo	1/100	1/1.200	1/3.200	1/6.400	1/8.000
	2	1/20 negativo	1/120	1/1.200	1/6.000	morreu	—
	3	1/20 negativo	1/80	1/1.000	morreu	—	—
	4	1/20 negativo	1/100	1/200	1/800	1/1.600	1/3.200
ACETYLCHOLINE 10 mgr. INTRA-MUSCULAR.	5	1/20 negativo	1/160	1/320	1/1.000	1/3.200	1/6.400
	6	1/20 negativo	1/100	1/200	1/1.200	1/3.200	1/6.400
	7	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	8	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
FATOR DE DIFUSÃO 1 ml. INTRA-VENOSA.	9	1/20 negativo	1/100	1/320	morreu	—	—
	10	Morreu	—	—	—	—	—
	11	1/20 negativo	1/160	1/1.600	1/1.600	1/3.200	1/4.000
	12	1/20 negaivc	1/120	1200	1960	1f4.000	1/6.400
ATROPINA 3 mgr. INTRA-MUSCULAR.	13	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	14	1/20 negativo	1/160	1/200	1/800	—	—
	15	1/20 negativo	1/60	1/80	1/400	morreu	—
	16	1/20 negativo	morreu	—	—		
ADRENALINA 0,2 mgr. INTRAMUSCULAR.	17	1/20 negativo	morreu	—	—		—
	18	1/20 negativo	1/120	1/320	1/2.000	morreu	—
	19	1/20 negativo	1/100	1/160	1/960	1/1.600	1/3.200
	20	1/20 negativo	1/60	1/320	1/1.600	1/3.200	1/6.400
GLUCONATO DE CÁLCIO 100 mgr. INTRA-VENOSA.	21	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	22	1/20 negativo	1/40	1/320	1/960	1/1.600	—
	23	1/20 negativo	1/100	1/640	1/2.000	1/4.000	1/3.200
	24	1/20 negativo	1/80	1/640	1/1.600	morreu	1/6.400
CORTINA 5 u. CÃO INTRA-MUSCULAR.	25	1/20 negativo	1/80	1/400	1/960	1/2.000	1/3.200
	26	1/20 negativo	1/80	1/640	1/800	1/1.600	1/4.000
	27	1/20 negativo	1/100	1/800	1/2.000	1/4.000	1/6.400
	28	1/20 negativo	1/40	1/160	1/400	1/600	1/3.200
TESTEMUNHA.	29	1/20 negativo	1/80	1/160	1/1.600	1/3.200	1/3.200
	30	1/20 negativo	1/60	1/400	1/2.000	1/3.200	1/6.400
	31	1/20 negativo	1/20	1/640	1/3.200	1/4.000	morreu
	32	1/20 negativo	1/60	1/200	morreu	—	—

AGLUTININAS

	N.º DE ANIMAIS	TITULOS MAXIMOS DE AGLUTINAÇÃO ALCANÇADOS					
		1.ª SANGRIA 3.º DIA	2.ª SANGRIA 8.º DIA	3.ª SANGRIA 13.º DIA	4.ª SANGRIA 18.º DIA	5.ª SANGRIA 23.º DIA	6.ª SANGRIA 23.º
TESTOSTERONA 5 mgr. INTRA-MUSCULAR.	1	1/20 negativo	1/12.000	1/16.000	1/24.000	1/32.000	1/48.000
	2	1/20 negativo	1/10.000	1/16.000	1/16.000	morreu	—
	3	1/20 negativo	1/16.000	1/16.000	morreu	—	—
	4	1/20 negativo	1/10.000	1/10.000	1/16.000	1/24.000	1/24.000
ACETYLCHOLINE 10 mgr. INTRA-MUSCULAR.	5	1/20 negativo	1/16.000	1/16.000	1/20.000	1/40.000	1/40.000
	6	1/20 negativo	1/12.000	1/12.000	1/16.000	1/24.000	1/32.000
	7	Morreu após a 1.ª incculação	—	—	—	-	—
	8	Morreu após a 1.ª inoculação		—	—		
FATOR DE DIFUSÃO 1 ml. INTRA-VENOSA.	9	1/20 negativo	1/ 4.000	1/12.000	morreu	—	—
	10	Morreu	—	—	—	—	—
	11	1/20 negativo	1/8.000	1/16.000	1/24.000	1/32.000	1/32.000
	12	1/20 negativo	1/10.000	morreu	—	—	—
ATROPINA 3 mgr. INTRA-MUSCULAR.	13	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	14	1/20 negativo	1/8.000	1/8.000	1/16.000	1/20.000	1/24.000
	15	1/20 negativo	1/4.000	1/8.000	1/16.000	morreu	—
	16	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
ADRENALINA 0,2 mgr. INTRA-MUSCULAR.	17	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	18	1/20 negativo	1/12.000	1/16.000	1/16.000	morreu	—
	19	1/20 negativo	1/ 8.000	1/10.000	1/12.000	1/16.000	1/20.000
	20	1/20 negativo	1/12.000	1/20.000	1/20.000	1/24.000	1/24.000
GLUCONATO DE CÁLCIO 100 mgr. INTRA-MUSVENOSA.	21	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	22	1/20 negativo	1/ 8.000	1/ 8.000	1/10.000	1/16.000	1/16.000
	23	1/20 negativo	1/ 4.000	1/ 8.000	1/12.000	1/16.000	1/20.000
	24	1/20 negativo	1/ 4.000	1/ 4.000	1/ 8.000	morreu	—
CORTINA 5 u. CÃO INTRA-MUSCULAR.	25	1/20 negativo	1/ 8.000	1/ 8.000	1/10.000	1/12.000	1/16.000
	26	1/20 negativo	1/ 8.000	1/ 8.000	1/16.000	1/24.000	1/24.000
	27	1/20 negativo	1/10.000	1/12.000	1/12.000	1/20.000	1/32.000
	28	1/20 negativo	1/ 6.000	1/ 8.000	1/12.000	1/16.000	1/20.000
TESTEMUNHA.	29	1/20 negativo	1/ 4.000	1/ 4.000	1/ 8.000	1/16.000	1/16.00
	30	1/20 negativo	1/ 8.000	1/16.000	1/16.000	1/32.000	1/32.00
	31	1/20 negativo	1/ 6.000	1/10.000	1/16.000	1/20.00	morreu00
	32	1/20 negativo	1/ 6.000	1/10.000	morreu	—	—

PRECIPITINAS

	N.º DE ANIMAIS	TITULOS MAXIMOS DE PRECIPITAÇÃO ALCANÇADOS					
		1.ª SANGRIA 3.º DIA	2.ª SANGRIA 8.º DIA	3.ª SANGRIA 13.º DIA	4.ª SANGRIA 18.º DIA	5.ª SANGRIA 23.º DIA	6.ª SANGRIA 28.º DIA
TESTOSTERONA 5 mgr. INTRA-MUSCULAR.	1	1/10 negativo	1/300	1/400	1/1.500	1/6.000	1/6.000
	2	1/10 negativo	1/200	1/300	1/1.000	morreu	—
	3	1/10 negativo	1/100	1/100	morreu	—	—
	4	1/10 negativo	1/300	1/300	1/800	1/4.000	1/5.000
ACETYLCHOLINE 10 mgr. INTRA-MUSCULAR.	5	1/10 negativo	1/200	1/200	1/800	1/4.000	1/5.000
	6	1/10 negativo	1/200	1/200	1/2.000	1/6.000	1/6.000
	7	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	8	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
FATOR DE DIFUSÃO 1 ml. INTRA-VENOSA.	9	1/10 negativo	1/300	1/400	morreu	—	—
	10	morreu	—	—	—	—	—
	11	1/10 negativo	1/300	1/500	1/1.500	1/5.000	1/5.000
	12	1/10 negativo	1/400	morreu	—	—	-
ATROPINA 3 mgr. INTRA-MUSCULAR.	13	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	14	1/10 negativo	1/400	1/600	1/1.200	1/3.000	1/5.000
	15	1/10 negativo	1/400	1/400	1/400	1/1.500	1/4.000
	16	1/10 negativo	morreu	—	—	—	—
ADRENALINA 0,2 mgr. INTRA-MUSCULAR.	17	1/10 negativo	morreu	—	—	—	—
	18	1/10 negativo	1/300	1/800	1/2.000	morreu	—
	19	1/10 negativo	1/200	1/300	1/1.000	1/4.000	1/4.000
	20	1/10 negativo	1/150	1/200	1/600	1/2.000	1/3.000
GLUCONATO DE CÁLCIO 100 mgr. INTRA-VENOSA.	21	1/10 negativo	morreu	—	—	—	—
	22	1/10 negativo	1/100	1/400	1/800	1/2.000	1/2.000
	23	1/10 negativo	1/200	1/500	1/1.000	1/3.000	1/4.000
	24	1/10 negativo	1/100	1/200	1/800	1/1.000	1/1.500
CORTINA 5 u. CÃO INTRA-MUSCULAR.	25	1/10 negativo	1/100	1/100	1/800	1/4.000	1/4.000
	26	1/10 negativo	1/150	1/200	1/800	1/2.000	1/4.000
	27	1/10 negativo	1/150	1/150	1/600	1/1.500	1/2.000
	28	1/10 negativo	1/200	1/300	1/1.000	1/4.000	1/5.000
TESTEMUNHA.	29	1/10 negativo	1/300	1/400	1/1.000	1/3.000	1/5.000
	30	1/10 negativo	1/200	1/200	1/800	1/2.000	1/4.000
	31	1/10 negativo	1/200	1/300	1/600	1/2.000	morreu
	31	1/10 negativo	1/200	1/300	1/600	1/2.000	morreu
	32	1/10 negativo	1/150	morreu	—	—	—

RESULTADOS

A análise dos resultados obtidos mostra-nos que os animais que foram submetidos às substâncias permeabilizantes, principalmente a testosterona e fator de difusão do estafilococo, tiveram diminuida a resistência às infecções provocadas, morrendo sempre, com algumas horas de antecedência em relação às testemunhas.

Aqueles que ficaram sob a ação da cortina — mantenedora da permeabilidade normal — tiveram sua resistência claramente aumentada às mesmas infecções, sendo o período de sobrevida nìtidamente superior ao das testemunhas.

No concernente ao observado na formação dos anticorpos "hemolisinas, precipitinas e aglutininas", verificou-se não haver influência apreciável na produção dos mesmos nos animais sujeitos aos três grupos de substâncias, notando-se, apenas, discreto aumento nas taxas de alguns dos submetidos à ação da testosterona e acetilcolina, pertencentes ao primeiro grupo das permeabilizantes.

Após êsses resultados, procuramos verificar se os fenômenos observados, de ação favorecedora e protetora sôbre o curso das infecções, das substâncias permeabilizantes e cortina respectivamente não seriam devidos a uma influência da parte dessas substâncias sôbre outros elementos defensivos do sôro (complemento, bacteriolisinas e opsoninas) ou mesmo a possível existência nelas de fatores bacterioestáticos ou favorecedores da proliferação dos germens usados nas verificações.

O título do complemento apresentou, nos animais sob a ação das mencionadas substâncias, taxas e oscilações idênticas às verificadas nas testemunhas.

As reações de Pfeiffer e opsono-citofagia, realizadas em animais nas mesmas condições, tiveram também resultados semelhantes aos das testemunhas.

As provas realizadas *in vitro*, usando-se meios de cultura líquidos, a fim de verificar-se a presença de qualquer fator bacterio-estático ou favorecedor da proliferação dos germens nas substâncias usadas, não revelaram a existência de nenhum dos elementos procurados.

Os resultados obtidos no referente à formação de anticorpos, mostram-nos que os fenômenos de resistência verificados são também independentes da ação dêsses elementos protetores.

Tais fatos levam-nos a admitir estarem os fenômenos observados de resistência às infecções, provàvelmente, ligados aos próprios elementos celulares dos tecidos e, nestes, à sua dinâmica, que é a diretamente influenciada pelas trocas mantidas com o meio externo, fato que depende fundamentalmente da permeabilidade da camada limitante celular.

CONCLUSÕES

Do exposto, conclue-se que:

1. A permeabilidade celular desempenha papel importante nos estados infecciosos;
2. As substâncias permeabilizantes favorecem as infecções bacterianas;
3. As substâncias que diminuem a permeabilidade não exercem influência apreciável sôbre o curso das infecções;
4. As substâncias que favorecem a manutenção da permeabilidade normal, como a cortina, aumentam a resistência às infecções;
5. As diversas substâncias usadas, com ação sôbre a permeabilidade celular, não influenciam de maneira apreciável a formação de certos anticorpos (hemolisinas, aglutininas e precipitinas).

SUMMARY

After going through the more important theories on cellular permeability, researches were undertaken with the purpose of proving the actual influence of the various degrees of cellular permeability on the phenomena of organic resistance against infections, and on the production of antibodies. Three groups of substances known to have action on cellular permeability were used; the first consisting of the following permeable substances: testosterona, acetylcholin, and the spreading-factor of the staphyloccocus. The second group included substances which help in developing low cellular permeability: atropin, adrenalin and calcium. Finally, the third group consisted of a substance which helps to maintain normal permeability: cortin (an extract of the suprarenal cortex).

In order to study the process developed by these elements with regard to organic resistance against infections, adult mice were inoculated with the following germs: K. pneumoniae, P. aeruginosa, S. enteriditis and D. pneu-

moniae, in the smallest possible amount capable of starting a mortal septic infection in approximately 24 hours, exception made of D. pneumoniae which causes death in 48 hours. The animals were divided into groups of 10, and before taking the injections containing the germs, they were given the substances under observation, through their peritoneum of intramuscularly. The animals that died were autopsied and blood was taken from their hearts by an aseptic process so as not to introduce extraneous organisms.

For the purpose of determining the development of antibodies (hemolysins, precipitins and aglutinins), rabbits were used, which had been previously immunized by a treatment consisting of 6 intravenous injections of a polyvolent antigen made of sheep blood cells, fresh human serum, and of a suspension of S. enteriditis.

It was concluded that :

Cellular permeability plays a very important part in the development of infections.

Permeable substances help the development of germ infections.

Substances helping to develop low permeability proved not to have any influence worth mentioning.

Substances helping to maintain normal permeability, such as cortin, increase resistance against infections.

The different substances used which have action on cellular permeability had no influence worth mentioning on the development of certain antibodies (hemolysins, precipitins and aglutinins).

It was admitted that the phenomena under study relative to resistance against infections are closely connected to the dynamics of the cellular elements, which circumstance is basically dependent on the permeability of limitations of cells.

BIBLIOGRAFIA

1) Abderhalden E. & Gellhorn E.

1922. Studien über die Quellbarkeit von muskeln und ihre Permeabilität unter verschiedenan bedigungen Pflüger Arch. 196 : 564.

2) Bayliss W.

1920. Principles of general physiology, London.

1923. The Colloidal state in its medical and physiological aspects, London.

3) Besredka A.

1937. Les Immunité locales, Paris.

4) Bordet J.

1939. Traité de l'imunité, Paris.

5) Brinkamn N. Szent-Gyorgyi.

1923. Studien über die physikalisch-chemischen grundlagen ler vitalen Permeabilität Idie. Du Wirkung kappillaraktiver Stoffe aud die Permeabilität von kollodiummemebranen. Bioch. Ztschr. 139 : 261 : 269.

6) Centanni E.

1921. Trattato de immunologia. Milano.

7) Chambers R.

1928. Micrurogical studies in cell physiology the action of the chlorides of Na. K. Ca. and Mg. on protoplasm of amoeba proteus. J. Chem. physiol. 8: 369.

8) Chain E. & Duthie E.S.A.

1939. A mucolytic enzyme in testis extracts. Nature 133 : 977.

1940. Identity of hyalurodinase and spreading-factor Brit. J. Exp. Pat. 21 : 324.

9) Cicardo H.

1942. Modificaciones de la permeabilidad celular al potassio y al agua producidas por la corteza suprarrenal. Rev. Soc. Argent. de Biol. 18 : 79.

10) Claude A. & Duran-Reynalds F.

1937. Chemical properties of the purified spreading factors from testicle. J. Exp. Med. 65 : 661.

11) Clowes H. A.

1916. Protoplasmic equilibrium. Action of Antagonistic electrolytes on Emulsions and living cells.

J. physic. Chem. 20 : 407.

1922. The action of electrolytes in the formation and inversion of oil-water system with some biological applications J. physic. Chem. 26 : 249.

12) Danielli J. E. & Davson H.

1943. The permeability of natural membranes. Cambridge.

13) Dujarric de la Riviere R. & Kossovitch N.

1937. Antigénes hetero-antigénés et haptènes. Paris.

14) Duncan G.

1942. Diseases of Metabolism — Philadelphia.

15) Duran Reynalds F.

1928. Exaltation de l'activité du virus vacinal par les extraits de certain organes. C. R. Soc. Biol. 99 : 6.

1929. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of vaccine virus. J. Exp. med. 327 : 50.

1933. Studies on a certain spreading factors existing in bacterial and its significance for bacterial invasiviness.
J. Ex. Med. 58 : 161.

1933. Further studies on the influence of testicle extract upon the effect of toxins, bacteria and viruses, and the Schwartzman and Arthus phenomena. J. Exp. Med. 58 : 451.

16) Ehrlich P. & Bolduan C.
1910. Studies in Immunity. New York.

17) Faure-Fremiet
1923. Proprietés osmotiques de l'Oeuf de Sabellaria alveolata. C. R. Soc. Biol. 88 : 1028.

18) Favilli G.
1931. The effect of testicle extract on red blood cells in vitro. J. Exp. Med. 54 : 197.
1935. Richerche sul mecanismo di diffusione di alcuni estratti d'organo nei tessuti Speriment. 89 : 724.
1933. Sulla esistenza di fattori di origine istogena capaci de modificare la permeabilità dei tessuti — Speriment 87 : 451.
1932. Influence of some organ extracts on permeability to water of sea-urchin. J. Cell & Comp. Physiol. 2 : 1.

19) Free E. E.
1918. A colloidal hypothesis of protoptasmic permeability. Plant. World 21:141.

20) Freundlich H.
1922. Kapillarchemie Eine darstellung der chemie der kolloide und verwandter gebiete. Leipzig.

21) Friedman V.
1942. Blood-Brain Barrier. Physiol. Rev. 22 : 125.

22) Gellhorn E.
1928. Das Permeabilitäts problem. Berlin.

23) Gellhorn E. & H.
1929. Über den Einflub von inkreten und vegetativen auf die permeabilität tierischer Membranen-Pflüger Arch. 221 : 247.

24) Gellhorn-Regnier
1936. La Permeabilité. Paris.

25) Gellhorn E. & Northrup
1932. Does physiological excitation increase permeability. Am. J. Physiol. 100 : 173.

26) Gibbs V.
1919. L'equilibre des substances hétérogénes. Paris.

27) Gorter E. & Grendel
1925. On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood. J. Exp. Med. 41 : 439.

28) Graefe V.
1925. Zur Physiologie und Chemie der Pflangenphosphatide. Biochen. Z. 159 : 444.

29) Hansten-Cranner B.
1919. Beitrage zur Biochemie und Physiologie der zellewond und der plasmatiche grenzschichten (Vorläufige Mitt).
Ber. detsch. Bot. ges. 37 : 380.

30) Haynes D.
1921. The action of salts and non electrolytes upon buffer solutions and amphoteric electrolytes and the relation of these effects to the permeability of cell.
Biochm. J. 15 : 440.

31) Hoeber R.
1924. Physicalische chemie der zelle und der gewebe. Leipzig.

32) Jordan E. O. & Falk I. S.
1928. The newer knowledge of bacteriology and immunology. Chicago.

33) Kolmer J.
1926. Infection Immunity and Biologic Therapy.

34) Kopaczemski W.
1933. Traité de Biocolloidologie. París.

35) Koulikoff V. C.
1927. Equilibre ionique et immunité. Soc. Biol. 516.

36) Lacòrte J. G.
1940. Compêndio de Bacteriologia e Imunologia. Rio.

37) Lange H.
1922. Die Einwirkung des Adrenalins auf die Permeabilität von Muskelfasergrenzschichten.

38) Lewis W. Mc
1920. Traité de chimie physique. Paris.

39) Mc Clean D.
1933. The influence on tissue permeability of a substance extrated from mamalian testes. Biological Rev. 8 : 345.

40) Magrassi F.
1935. L'immunitá locale tissurale e cellulare. Milano.

41) Marrack J. R.
1938. Chemistry of antigens and antibodies. London.

42) Menkin V.
1940. Dynamics of inflamation. New York.

43) Meyer H.
1899. Zur theorie der alkoholnarkose.
Arch. f. Exp. Path. 42 : 109.

44) Michaelis L.
1925. Contribuition to the theory of permeability of membranes for electrolytes.
J. Gen. Physiol. 8 : 33.

1926. Die Permeabilität von Membranen-Naturwiss 14 : 33.

1925. Practical physical and colloid chemistry. Cambridge.

45) Nathanson A.

1904. Über Regulationsercheinungem in Stoffaustausch-Jahrb. wisensch. Bot. 38 : 249 : 1903 e 39 : 607.

46) Netter H.

1922. Die Stellung des Kaliuns in EleKtrolitsystem des MusKels. Pflüger Arch. 234:680:

47) Okamoto Y.

1924. Üntersuchugen über die Wirkungen der vegetativem gifte au der Skelettemuskel.
Pflüger Arch. 204:726:

48) Ostwald Wo.

1924. Manipulation de chimie colloidale Paris.

49) Overton E.

1895. Über die osmötichen Eigenschften der lebeden Pflugen und Tiergellen.
Vjschr. naturforsch. ges. Zurich 40:159.

50) Perla D. Mormorston Y.

1941. Natural resistance and clinical Medicine, Boston.

51) Pfeffer W.

1877. Osmotiche Untersuchungen
Studien zur Zellmechanik, Leipzig.

52) Pfeiffer

1931. Übeer die Verschiebedung des isoelektrischen Punktesmittels Formaldehyde (Vorläujige Mitteilung) Zeitschr. F. Mikroscopie 48 : 88.

53) Pijoan

1931. The action of testicle, kidney and spleen extracts on the infective power of bacteria.
J. Exp. Med. 53 : 37.

54) Rauschschwalbe H.

1940. Permeabilitäts — Studies mit cortidyn Arch. expt. Path. Pharmakol — 195° 425°.

55) Risse O.

1926. Über die Durchlänigkeit von Kolloidium und Eiweibmenbranen für einig Ampholyte. I Der Einflut der H. und OH — Ionenkonzentration.
Pflügers Arch. 212 : 375.

56) Roberts E. F.

1926. The reticulo-endothelial system and antibody production.
J. Immunol. 16 : 137.

57) Rocha Lagoa, J. P.

1922. Adsoıção. Rio.

58) Rocha Lagôa F. P.

1944. Influencia da testoterona e do extrato testicular total sôbre o curso de infecções bacterianas. Brasil-Médico 43 e 44 : 1.

59) Rondoni P.

1928. La patologia generale del ricambio proteico Biol. Med. 8 : 387.

60) Rubinstein M.

1932. Traité pratique de serologie et de serodiagnostic. París.

61) Ruhland W.

1909. Zur frage der Ionempermeabilität Z. Bot. 1 : 747.

1913. Zur kritik der lipoidund der ultrafiter theorie der Plasmabaut nebst Beobachtungen über die Bedentung der elektrischen Ladung der Kolloide für, ihre vitalaufnahme. Biochm. Z. 54 : 59.

62) Ruhland W. & Hoffmann C.

1924. Beitrage zur ultrafiltertheorie des Plasmas Ber. Sächs Akad. Wiss. Leipzig pzig 76.

1925. Die Permeabilität von Beggiatoa mirabilis Planta (Berl.) 1 : 1.

63) Schimitt F. O. Bear R. S. & Ponder E.

1938. The red cell envelope considered as a wiener mixed body J. Cell. Comp. Physiol. 11 : 309.

64) Seifriz W.

1923. Phase reversal in emulsions and protoplasm Am. J. Physiol. 66 : 124.

65) Sherwood N. P.

1941. Immunology. London.

66) Sieveking H.

1914. Moderne probleme der physik. Braunschweig.

67) Smogyi J. C. & Verzar F.

1941. Effect of acetylcholine and potassium in the adrenalectomized animals. Arch. Inter. pharmacodinamie 65 : 221.

68) Steel M.

1937) Biological and clinical chemistry. Philadelphia.

69) Thaddea S.

1943. Insuficiencia suprarrenal y sus formas clínicas. Madrid.

70) Traube J.

1913. Theorie des Hanfdtruckes und Lipoidtheorie Biochem. Z. 54 : 306.

71) Tschermak A.

1924. Allgemeine Physiologie. Berlin.

72) Viale G.

1937. Citado por Krausz — Castelli C — il problema della permeabilitá cellulare e delle sue variazioni nell anafilassi e nell allergia. Boll. Sier. Mil. 16 : 124.

73) Voloskov A.

1939. The effect of atropine on the Alkaline reserve and the cations (Calcium and Potassium) of the blood.
Bull. biol. med. expet. U.R.S.S. 8 : 6 : 457.

74) Weiss O.

1919. Grundiss der physiologie zweiter teil : Biophysik. Leipzig.

75) Zinsser H.

1940. Immunity Principles and application in medicine and public health. New York.

76) Zipf K.

1930. Über kontrakrerrengenden Muskelgifte die antangonistiche wirkung der Lokalanästhetika gegenüber Natriumrhodanid. Natriumsalizylat Natriumbenzot and Natriumjodid.
Arch. J. explt. Path. u. Pharmakol. 149 : 76 : 85.

Histoplasmose (*)

por

Eitel Duarte

(Com sete microfotografias)

HISTOPLASMOSE

A histoplasmose (histoplasmose de DARLING, citomicose reticuloendotelial de HUMPHREY) é uma condição mórbida definida, pertencente ao grupo das blastomicoses, produzida por um cogumelo, o Histoplasma capsulatum.

A doença é observada de modo espontâneo no homem e em alguns animais, evidenciando-se por lesões multiformes. Apresenta-se como uma infecção sistematizada das células do sistema retículo-endotelial, ou sob a forma de lesão cutânea, de uma moléstia das mucosas e dos gânglios linfáticos ou de uma infecção limitada aparentemente a certos órgãos (pulmões, suprarrenais, intestinos).

HISTÓRICO

Na descoberta da histoplasmose grande influência desempenhou a hipótese estabelecida por MANSON e ROSS, parasitologistas ingleses, de que o kala-azar ou uma enfermidade semelhante deveria existir também na América. SAMUEL T. DARLING, então trabalhando na zona do Canal do Panamá, considerando a suposição de MANSON-ROSS, passou a examinar no Ancon Hospital sistematicamente o baço e a medula óssea de todos os casos que necropsiava e que apresentavam esplenomegalia, no intuito de surpreender o parasitismo pela leishmania.

Foi assim que DARLING observou em 7 de dezembro de 1905, pela primeira vez, um parasito que julgou ser um protozoário, o qual invadia os grandes mononucleares do baço, fígado, gânglios linfáticos, pulmão e me-

---

(*) Trabalho apresentado à Divisão de Seleção do DASP, no dia 21 de novembro de 1944, como tese para o concurso de Biologista do M. E. S., Divisão de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz.

* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.

dula óssea. Esta descoberta foi seguida em janeiro e agôsto do ano seguinte (1906) de outras duas observações semelhantes. DARLING reconheceu que havia surpreendido a existência de uma nova doença, comparavel ao kala-azar pela esplenomegalia e pelo agente causal, o qual pelo tamanho e localização, lembrava a leishmania, desta diferindo em virtude de possuir uma só massa cromática (ausência de blefaroplasto) e se apresentar rodeado de uma cápsula envoltória. Chamou de Histoplasma capsulatum a êste novo parasito e de histoplasmose a enfermidade por êle produzida. Estas três observações de DARLING ocorridas no transcurso de um ano, foram o resultado das pesquizas nas necrópsias dos 33.000 enfermos que em três anos, passaram pelo Ancon Hospital.

Em 1913, ROCHA LIMA, parasitologista brasileiro, então residindo em Hamburgo, examinou as preparações microscópicas de casos de histoplasmose que DARLING lhe enviara e fez um estudo comparativo com o Cryptococcus farcinimosus descoberto por RIVOLTA em 1873 e bem estudado posteriormente, por BOUQUET & NÈGRE. Êste cogumelo que produz lesões ulcerosas e linfangíticas nos eqüinos e no homem, tem nas lesões uma morfologia e localização semelhantes ao histoplasma. Coube pois a ROCHA LIMA o mérito de haver demonstrado que o histoplasma não era um protozoário como acreditava o seu descobridor, mas um cogumelo vizinho do Cryptococcus farcinimosus. O autor chegou a estas conclusões, baseando-se unicamente no estudo da morfologia do parasito, nos preparados microscópicos das lesões.

Mais tarde, DE MONÈREUN isolou e cultivou o cogumelo pela primeira vez, identificando-o também pela primeira vez, experimentalmente, como o agente etiológico da histoplasmose.

ETIOLOGIA

Estando já confirmado que o Histoplasma capsulatum é um cogumelo, procurou-se em seguida, estabelecer a sua posição sistemática.

BRUMPT coloca o gênero Histoplasma entre os Hifomicetos de afinidades incertas, definindo os caracteres do gênero como: corpúsculos redondos ou ovais de 1 a 4 micra de diâmetro, providos de uma cápsula espessa, corando-se intensamente pelo método de GRAM; parasitando o citoplasma das células macrófagas do sistema reticulo-endotelial ou livres nos tecidos e possuindo neste último caso, uma cápsula bem espessa. Espécie tipo: Histoplasma capsulatum DARLING, 1906. Inclui no mesmo gênero a espécie H. farcinimosum (RIVOLTA & MICELLONE, 1883) CIFFERRI & REDAELLI, 1934, parasito produtor da linfangite epizoótica.

Segundo A. Howell Jr., no gênero Histoplasma podem ser caracterizados os cogumelos parasitos em cujo ciclo evolutivo há duas fases distintas: a primeira ou fase parasitária, consiste em pequenos corpúsculos ovais, em fórma de levedo, de 3 a 3,5 micra de diâmetro, reproduzindo-se por brotamento. existindo nas células endoteliais dos pequenos vasos linfáticos e sanguíneos e dos capilares do hospedeiro. A segunda fase ou saprofítica, derivada diretamente da primeira, consiste em um típico cogumelo de filamento miceliano que usualmente se apresenta com o crescimento em forma de algodão nos meios de cultura. As hifas que formam o micélio, variam de 2,5 a 5 micra de diâmetro e dão numerosos aleuriosporos, ou sésseis ou de pedículos curtos. Êstes esporos variam de forma, esféricos ou piriformes, de tamanho de 2 a 25 micra de diâmetro, a maior parte de 10 a 12 micra, e contêm de um a diversos glóbulos de gordura, redondos ou ovais. A cápsula pode se lisa ou de aspécto verrucoso, dependendo dos esporos serem produzidos no micélio que está submerso, ou na proximidade da superfície do agar ou ainda si são estritamente aéreos. Êste mesmo autor apresenta, no seu trabalho, diversas denominações sinônimas para o Histoplasma capsulatum.

Cryptococcus capsulatus Neveu Lamaire, 1921.

Posadasia capsulata Moore, 1934.

Posadasia pyriformis Moore, 1934.

Sepedonium sp. Hansmann & Schenken, 1934.

Histoplasma pyriforme (Moore) Cifferri & Redaelli, julho, 1935.

Histoplasma pyriforme (Moore) Dodge, agôsto, 1935.

Negroni estudou muito cuidadosa e extensamente, os caracteres morfológicos, culturais e patogênicos do Histoplasma capsulatum. Submetendo o material de cultivo filamentoso a um regime de desnutrição durante 24 horas a 37.° C. (colocando-o em água, solução fisiológica ou de borato de sódio a 0,5%) e semeando-o em seguida em agar-sangue a 37.°, obteve, pela primeira vez "in vitro" sua transformação à fase parasitária, desenvolvendo-se em colônias cremosas e com aspécto macroscópico idêntico ao que tem nos tecidos.

Negroni sugere modificar a sistematização do gênero Histoplasma Darling no modo seguinte: Hifomicetos, Mucedinaceae, esporotricados de hifas finas septadas ou ramificadas.

. INCIDÊNCIA E DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE

Considerada condição mórbida particularmente rara, nesses últimos anos, o conhecimento exato de vários aspectos ligados à doença tem entretanto, permitido reconhecer a sua existência numa freqüência bastante maior. Para tanto, é suficiente referir que enquanto até 1938, foram referidos cerca de 12 casos, dêste ano em diante, mais de 30 outros foram novamente conhecidos.

O diagnóstico da doença tornou-se mais fácil à medida que se conheceram melhor os caracteres biológicos do agente etiológico e se empregaram métodos de pesquisa mais adequados. Contudo poucos casos puderam ser conhecidos durante a vida do doente, o diagnóstico de histoplasmose na maioria dos casos, tendo sido feito pela existência do parasito nos cortes histológicos das lesões.

CASOS REFERIDOS NA LITERATURA

Percorrendo a literatura, encontram-se registrados os seguintes casos de histoplasmose, cujo resumo passamos a fazer:

Caso 1 — Negro da Martinica de 27 anos, carpinteiro, residindo há três meses na Zona do Canal do Panamá. Desde 15 de setembro de 1905 queixa-se de febre e vômitos. Entrou no hospital em 5 de dezembro com delírio moderado e incoerência. O exame clínico revelou esplenomegalia. Exames de laboratório: leucócitos: 2.200 por mm3. ausência de parasitos da malária, hemoglobina 60%. Ausência de parasitos nas fezes. Morreu no dia seguinte ao da entrada no hospital e na autópsia se encontraram poucas úlceras superficiais circulares de 2 a 4mm de diâmetro no ceco e no íleo. Preparação entre lâmina e lamínula demonstrou amebas. Exame bacteriológico: nos esfregaços de medula óssea da costela e do baço havia miríades de corpúsculos intra e extracelulares, também no pulmão. Os pulmões apresentavam tubérculos miliares de côr pálida e de 2 a 3mm de diâmetro. Os gânglios linfáticos peribrônquicos continham alguns tubérculos pequenos. Leptomeningite crônica. Edema da pia mater. Os cortes dos pulmões, fígado, baço e gânglios linfáticos continham parasitos. (DARLING, 1906).

Caso 2 — Negro da Martinica de 29 anos de idade, residindo na Zona do Canal. Internou-se no Hospital em 9 de janeiro de 1906 com cefaléia, vômitos, diarréia e febre. Baço palpavel. Não se conhece o tempo da moléstia. Morreu três dias depois. Pela autópsia pode ser apurada a existência de broncopneumonia, nefrite parenquimatosa aguda, helmintiase e malária. Os esfregaços do baço, medula óssea, fígado e gânglios linfáticos, mostraram numerosos microorganismos semelhantes aos do caso número 1. Os cortes do baço e fígado mostraram áreas de necrose, contendo parasitos. (DARLING, 1908).

Caso 3 — Chinês de 55 anos, residindo na Zona do Canal há 15 anos. Começou a emagrecer 5 meses antes de entrar no hospital. Tinha febre, calafrios e morreu no dia seguinte em coma. Na autópsia, o colo continha cêrca de 24 pequenas (6mm) áreas de hiperplasia e de ulceração. Todo o íleo e os 2/3 inferiores do jejuno apresentavam umas 50 áreas com os mesmos caracteres e nos seguintes estádios de evolução: 1.º áreas elevadas e pigmentadas de uns 6mm de diâmetro, sem ulcerações; 2.º o mesmo aspecto, porém com grande infiltração periférica; 3.º necrose; 4.º ulceração recente, com coágulo na superfície; 5.º escaras. Cortes do fígado, intestinos, baço e pulmões continham parasitos. (DARLING, 1909).

Caso 4 — Trata-se de um filipino de 35 anos, do sexo feminino. Seis semanas antes notou uma pequena mancha no lado direito do peito abaixo da clavícula, que evoluiu sob a fórma de um abcesso. Êste foi aberto, deixando sair material purulento. A ferida custou a cicatrizar. O exame do material colhido em biópsia feita nesta região, mostrou parasitos nas células fagocitárias. (STRONG, 1906).

Caso 5 — Mulher de 52 anos, de origem alemã, residindo em Minnesota (E.U.A.) há 44 anos. Sofre de tosse há 20 anos e o baço mostra-se aumentado de volume há 8 anos. Quatro semanas antes de entrar no hospital, apresentou estado infeccioso gripal e depois broncopneumonia, com tosse, dispnéia e febre. Hematemese. A autópsia revelou áreas de consolidação e abcessos do pulmão. Hépato e esplenomegalia. Pêso do baço 1.450 g e do fígado 2.250 g. Gânglios linfáticos aórticos, ilíacos e ao longo dos vasos esplênicos aumentados de volume, alguns do tamanho de um ovo de galinha. Nos cortes feitos, foram encontrados parasitos nos macrófagos dos gânglios linfáticos, nos alvéolos dos pulmões, no fígado e no baço. (WATSON, 1926).

Caso 6 — Nativo hondurense de 24 anos, portador de um cancer primitivo do fígado. Apresentava hépato e esplenomegalia, edema acentuado e vômitos. A autópsia revelou parasitos nas células mononucleares dos alvéolos pulmonares. (PHELPS e MALLORY, 1926, citado por MELENEY, 1940).

Caso 7 — WADE em 1926 publicou no Report to Culion Medical Society o caso de um leproso filipino, de 40 anos de idade que tinha também tuberculose. À autópsia, os parasitos foram encontrados nas lesões da pele e nas vísceras. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 8 — CRUMRINE e KESSEL em 1931 relataram o caso em homem negro de 42 anos de idade, cozinheiro, cuja doença datava de 6 meses, com dores epigástricas, transversais no abdômen, fraqueza, tosse, diarréia e perda de pêso. No lado esquerdo do abdômen se palpava uma massa tumoral e o diagnóstico que se fez foi o de peritonite tuberculosa. Exame de sangue revelaram: glóbulos vermelhos, 3.120.000 por mm3; glóbulos brancos, 4.500 por mm3; hemoglobina 70%. Morreu após 1 ano e meio de enfermidade. A autópsia revelou ulcerações junto ao anus e mais raras para a válvula ileocecal, cessando no íleo. No mesentério, existia massa tumoral do tamanho de um punho, composta de gânglios linfáticos, uns caseificados como na tuberculose e outros sem caseificação. Baço ligeiramente aumentado de volume e com nódulos, comparáveis aos da moléstia de Hodgkin. Microscopicamente, foram encontrados parasitos nas células fagocitárias dos gânglios linfáticos, baço, fígado e nas úlceras do intestino grosso. Os pulmões as apresentavam também, porém em menor quantidade. O crânio não foi examinado.

Caso 9 — Em 1932 Müller apresentou o caso de um javanês de 7 anos de idade que apresentava tosse, febre e emagrecimento. Os gânglios linfáticos inguinais, axilares e orbitários mostravam-se infartados. A autópsia revelou enterite ulcerativa e aumento de volume dos gânglios linfáticos mesentéricos. Nos cortes verificou-se a presença de parasitos nos gânglios linfáticos mesentéricos e no intestino.

Caso 10 — Dodd e Tompkins publicaram em 1934 a observação de um menino de seis meses de idade do Estado de Tennessee. A moléstia tinha começado três meses antes, com um resfriado, tosse convulsiva, vômitos e febre. No momento do exame, apresentava baço grande que chegava até à cicatriz umbelical, icterícia moderada e edema. Exame do sangue mostrou: hemátias, 2.070.000 por mm3 e leucócitos 17.700 por mm3. Neutrófilos — 22,5%, mielócitos — 1,5%, linfócitos — 63,5%, monócitos — 12%. O estudo do sangue pela coloração supravital, revelou presença de mononucleares, contendo parasitos. O doente apresentava ainda otite média, em cujo exsudato inflamatório existiam parasitos. A criança morreu subitamente. A autópsia revelou: Hepatomegalia com necrose lobular, aumento de volume do baço e dos gânglios linfáticos. Os parasitos foram encontrados em todos os órgãos interessados, inclusive as células de Kupffer, a medida óssea, gânglios linfáticos, pulmões, rins, baço e intestino. A presença de mononucleares com parasitos se estendiam também ao cérebro, pele, medula óssea e mucosa intestinal.

Caso 11 — Publicado por Hansmann e Schenken em 1934. Trata-se de um paciente residente em Iowa, de 43 anos, soldador, que padecia desde 15 anos de erupção papulosa e pruriginosa estendida por toda a superfície cutânea. As pápulas evoluiram até ulceração. O doente apresentou mais tarde, ulcerações semelhantes na língua, na mucosa bucal e no véu do paladar. Existia adenopatia generalizada, temperatura do tipo séptico, emagrecimento e fraqueza. Glóbulos vermelhos: 4.200.000, glóbulos brancos: 10.200. A autópsia revelou pleurite fibrinosa esquerda. Os lobos inferiores de ambos os pulmões apresentavam hepatização e ao corte, superfície granulosa. O fígado pesou 2.670 g. Todos os gânglios linfáticos superficiais aumentados de volume, firmes. O cérebro não mostrou lesões. Suprarrenais algum tanto aumentadas de volume, com pequenos focos de necrose. Lesões histológicas: Nos pequenos ramos das artérias pulmonares, existiam infartos antigos e recentes, apresentando alguns mononucleares com parasitos. Nos alvéolos também existiam parasitos, porém sem lesões definidas. Suprarrenais apresentavam caseificação semelhante à da tuberculose. O parasito foi encontrado em abundância na infiltração mononuclear das suprarrenais e nas lesões cutâneas, logo abaixo da epiderme. Os gânglios linfáticos além de apresentarem infiltração por mononucleares, mostravam células gigantes com parasitos. Cortes feitos no cérebro, não revelaram alterações.

Caso 12 — Agress e Gray, 1939, relataram o caso de criança de 7 meses que apresentava lesões na cavidade naso-oral, rinite mucopurulenta, febre, emagrecimento, espleno e hepatomegalia. Foi feito o diagnóstico clínico de sífilis congênita e raquitismo. Na autópsia, o Histoplasma foi encontrado nos pulmões, gânglios linfáticos, baço, fígado, tubo digestivo, miocárdio e no septo nasal.

Caso 13 — Amolsch e Wax observaram em 1939, um caso de histoplasmose em criança de 8 meses, do sexo feminino, de côr branca. O Histoplasma foi encontrado em baço aumentado de volume, retirado pela operação, e nos esfregaços de sangue feitos durante a vida e reexaminados depois da morte. A criança apresentou à princípio, otite média esquerda, seguida por corrimento persistente serosanguinolento. Durante os 10 últimos dias

de vida, foi observada tensão do pescoço, porém sem rigidês. Kernig negativo. Liquor ligeiramente aumentado de pressão, com 1 linfócito por mm3. Não foi feita autópsia.

Caso 14 — SHAFFER, SHAUL e MITCHELL em 1939, descreveram o caso em criança de 12 meses, do sexo feminino, de côr branca, que apresentava febre intermitente, vômitos, sonolência, emagrecimento, períodos de diarréia e de constipação, adenopatia cervical bilateral, espleno e hepatomegalia. Foi feito o diagnóstico clínico de leucemia aleucêmica. Autópsia: o fígado pesava 237 g e o baço 144 g. O crânio não foi aberto. Microscópicamente, foram encontrados parasitos nos gânglios linfáticos aumentados de volume, no baço, no fígado, no pâncreas, nas suprarrenais, na medula óssea e nas ulcerações do intestino.

Caso 15 — NEGRONI (1940) relatou o primeiro caso na Argentina, diagnosticado durante a vida do paciente. E' o de um homem com ulcerações cutâneas, adenopatia regional, colite, lesões laringéias e pulmonares suspeitas de serem tuberculosas, o exame do material pela biópsia das lesões ulcerativas revelou parasitos dentro dos mononucleares, considerados como leishmanias, e depois reconhecidos como Histoplasma. Na autópsia se encontraram derrame nas cavidades pleurais, hepatização das bases pulmonares, esplenomegalia com cicatrizes fibrosas e hepatomegalia. O intestino apresentava zonas hemorrágicas e ulcerosas com infiltração mononuclear e parasitos. Os gânglios linfáticos mesentéricos estavam aumentados de volume e as suprarrenais apresentavam zonas necróticas na parte central. Microscopicamente, foram encontrados mononucleares repletos de parasitos no fígado, baço, intestinos, rins, suprarrenais, gânglios linfáticos, nas lesões cutâneas e na medula óssea.

Caso 16 — CLEMENS e BARNES (1940) descreveram o caso em mulher negra de 33 anos de idade, em que a lesão primária foi possivelmente uma úlcera da face a qual cicatrizou após tratamento pelo bismuto. O Histoplasma capsulatum foi encontrado no sangue durante a vida e nos gânglios linfáticos após a morte. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 17 — GUNTER e LAFFERTY em 1940 publicaram no J. Med. Assoc. Alabama, o caso de infecção generalizada em mulher de 54 anos, do Alabama, de côr branca. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 18 — HUMPHREY em 1940, descreveu dois casos de histoplasmose em Michigan. Caso 1 — Trata-se de um jovem do sexo masculino de 17 anos, com sinais clínicos de pneumonia. Posteriormente foi encontrada leucopenia. O exame de sangue mostrou: Hemátias, 3.750.000 mm3; leucócitos, 1.900 mm3 dos quais, polimorfonucleares neutrófilos, 31% e linfócitos, 69%. A moléstia data de dois anos e os sinais clínicos mais importantes foram: Ulceração no assoalho da boca, gânglios linfáticos cervicais e axilares aumentados de volume, fraqueza, púrpura, perda de visão e coma. Autópsia: lesões nas pleuras e pulmões contendo parasitos, os quais estavam presentes também no fígado, miocárdio, gânglios linfáticos e pâncreas.

Caso 19 — Corresponde ao caso 2 de HUMPHREY (1940). Homem de 46 anos, apresentando anorexia e fraqueza progressivas, calafrios, emagrecimento, febre, suôres e dores abdominais. Espleno e hepatomegalia presentes. A contagem dos glóbulos vermelhos mostrou anemia (3.500.000 por mm3) e os glóbulos brancos, 6.400 por mm3. A doença durou cerca de 1 ano e meio. Autópsia: No ápice do pulmão esquerdo havia numerosos nódulos cinzentos ou brancos, firmes, os maiores medindo 8 mm de diâmetro. Parasitos foram encontrados no fígado, baço, rins, gânglios linfáticos do abdomem. Em um nódulo solitário do pulmão, foram encontradas formas micelianas, o que não poude ser comprovado.

Caso 20 — Wiiliams e Cromartie (1940) relataram o caso de uma fazendeira, residente em Tennessee, de 56 anos, que se queixava de dôres de garganta. Os gânglios linfáticos inguinais e axilares estavam aumentados, bem assim os das regiões auricular, occipital, cervical, submaxilar, supra-clavicular, epitroclear e poplitéia. A doença datava de cerca de 8 meses. Ficou hospitalizada durante 7 dias. Os sinais clínicos encontrados foram: delírio, febre, úlceras na faringe, além de adenopatia generalizada. A autópsia feita, revelou espleno e hepatomegalia. Os gânglios linfáticos mesentéricos estavam formando uma massa pesando 620 g. Microscopicamente, os cortes do fígado continham parasitos. Êstes também foram encontrados nas úlceras da faringe e sob o epitélio da mucosa e na musculatura estriada adjacente. Nada se encontrou nos pulmões, baço, fígado, suprarrenais, rins, medula óssea, além das lesões da leucemia linfática crônica. Os gânglios linfáticos mostraram focos necróticos rodeados por células mononucleares em cujo protoplasma haviam numerosos parasitos. O crânio não foi examinado.

Caso 21 — Reid, Scherer e Irving publicaram (1940) o caso de um negro de 38 anos, que sofria de doença febril, perda de peso, tosse e suôres noturnos. Histoplasmas foram encontrados em monócitos circulantes no sangue, assim como na medula óssea e no gânglio linfático obtido por biópsia. A autópsia mostrou infecção generalizada. (Citado por Meleney, 1940).

Caso 22 — Brown, Havens e Magath publicaram em 1940 o caso de um doente que se queixava de dôr de garganta permanente, após a extração de um dente, e diarréia. A histoplasmose foi diagnosticada durante a vida. Material de biópsia das lesões ulcerativas no palato duro e mole mostrou células parasitadas. Lesões ulcerativas também foram encontradas na úvula, na epiglote, laringe e intestino. No intestino delgado haviam, em todo o seu trajéto, muitas pequenas lesões de 3 mm e outras medindo 2,4 cm de diâmetro. Algumas úlceras circundavam inteiramente o intestino. No intestino grosso também foram encontradas numerosas úlceras. Parasitos intra e extracelulares foram encontrados nos cortes da faringe e dos intestinos. (Citado por Henderson).

Casos 23 e 24 — Parsons apresentou em 1941 os aspectos macro e microscópicos do material colhido em 4 casos de histoplasmose, os quais foram vistos no University Hospital (Michigan). Autópsias completas foram feitas em 3 dêstes casos e o Histoplasma capsulatum foi isolado dos tecidos de dois dêstes casos. As lesões demonstradas em um ou mais dos casos foram: lesões granulomatosas ulceradas na pele, faringe, amígdalas, hipofaringe, úlceras crônicas do nariz, íleo e colo. Broncopneumonia confluente extensa, lesões tuberculoides nos pulmões dos 2 casos (o bacilo de Koch não poude ser corado), cirrose porta granulomatosa do fígado. Necrose de caseificação quase completa de ambas as suprarrenais em dois casos. Lesões miliares foram encontradas nos pulmões. Células parasitadas foram vistas na medula óssea, baço, rim, tireoide, e em muitos gânglios linfáticos. Em um caso foi encontrado no sangue circulante o parasito, dentro de um polimorfonuclear.

Dêstes quatro casos apresentados por Parsons não se encontram elementos seguros para que sejam todos considerados de histoplasmose, o que se verifica certamente em dois dêles. Os trabalhos posteriores de diferentes autores não consideram igualmente mais de dois, os casos de Parsons.

Caso 25 — Criança de 3 anos de idade, do sexo masculino, mulato escuro, residente em Recreio, Estado de Minas Gerais. A sua doença durou cerca de 2 meses. Começou com febre, fraqueza, falta de apetite e emagrecimento. Carca de 4 semanas após o início da doença, apresentou durante vários dias, diarréia com ráias de sangue. Uma semana antes de morrer apresentou icterícia e manchas arroxeadas espalhadas pelo corpo. Fragmento do fígado, retirado por viscerotomia, evidenciou a presença de grande número de parasitos nas células do retículo endotélio. Não foram examinados outros órgãos. (VILELLA e PARÁ, 1941).

Caso 26 — Corresponde ao caso n.º 1 de MELENEY, 1941. Homem de 69 anos de idade, fazendeiro. Foi hospitalizado por apresentar sinais de cistite, pielonefrite e insuficiência cardíaca. Exame de sangue: glóbulos vermelhos, 3.800.000, glóbulos brancos, 14.000 com 91% de neutrófilos. A infecção urinária foi melhorada com o tratamento. Nove dias depois, o doente sentiu dôr aguda na região axilar direita. Uma radiografia feita nesta ocasião, fez suspeitar de tumor metastático maligno dos pulmões, pneumonia e tuberculose antiga. O doente tornou-se cada vez mais enfraquecido e morreu após 3 meses desde o início da enfermidade.

Autópsia: O pulmão direito apresentou poucas áreas de pneumonia na base do lobo inferior e muitos nódulos pequenos, duros, que pareciam ser tubérculos. A cavidade pleural direita estava completamente obliterada por um exsudato fibrinopurulento, parcialmente organizado. A pleura esquerda apresentou uma pequena área de aderência, a qual quando descolada, deixava exposta uma pequena cavidade no pulmão, contendo material granuloso esbranquiçado. Microscopicamente, os linfáticos da pleura com exudato, estavam aumentados de volume e continham mononucleares cheios de parasitos. Êstes também foram encontrados nos restos dos alvéolos e no tecido intersticial do pulmão, na periferia das grandes áreas de caseificação.

Caso 27 — O caso n.º 2 de MELENEY, 1941, é o de um homem de 50 anos, que foi internado com o diagnóstico de cálculo urinário e infecção renal ascendente. Posteriormente foi diagnosticado tuberculose pulmonar pelo exame clínico, pela radiografia e pelo exame de escarro. O exame de sangue mostrou 4.000.000 de hemátias por m3 e 13.800 leucócitos, com 65% de neutrófilos. A autópsia mostrou peritonite fibrinosa, infecção renal ascendente, pequena úcera gástrica e ulcerações rasas irregulares no ceco e no colo. No ápice de ambos os pulmões havia pequenas cavidades de 0,5 a 2 cm de diâmetro, rodeadas por uma membrana espessa fibrosa, contendo líquido purulento amarelado. Os cortes microscópicos dos pulmões mostraram as paredes das cavidades formadas por tecido de granulação e caseificadas. Os macrófagos aí situados estavam cheios de parasitos. A superfície pleural adjacente aos abcessos, mostrou tecido de granulação semelhante e áreas de necrose com poucos macrófagos contendo parasitos com morfologia de Histoplasma. Uma célula gigante foi encontrada no tecido de granulação. Esfregaços e cortes corados pelo Ziehl-Neelsen, não revelaram bacilos ácido-resistentes, nem havia nenhuma evidência de formação de tubérculos nos pulmões ou em outros órgãos do corpo. Não foi encontrado o Histoplasma nas outras lesões.

Caso 28 — Homem de 59 anos, que sofria há dois anos de diabete e de um processo supurativo na perna. Depois de internado, apresentou tosse, suôres noturnos, arrepios e dôr de cabeça. A contagem do sangue foi a seguinte: Hemátias, 4.250.000; leucócitos, 2.500. Um mês depois de internado, foi feita uma laparatomia exploradora e encontrados a

cabeça do pâncreas e os gânglios linfáticos duros e nodulares. Cortes feitos de um dêstes gânglios retirados, mostraram áreas de necrose e muitos parasitos. Na autópsia foram encontradas nos pulmões muitas lesões focais pequenas, sugerindo tubérculos. O baço pesava 500 g e tinha muitos nódulos cinzentos, isolados, de 2 mm de diâmetro. O fígado, algum tanto nodular, pesava 3.000 g. Parasitos foram encontrados juntos às áreas de fibrose do pulmão e às de caseificação do baço e do fígado. O material obtido por hemocultura foi inoculado em macaco rhesus, subcutaneamente, e daí inoculado. (WRIGHT & HACHTEL, 1941).

Caso 29 — Criança do sexo feminino, de 3 meses de idade, que apresentava febre, vômitos, erupção da face, emagrecimento, espleno e hepatomegalia. Contagem do sangue: Hemátias, 2.700.000 por mm3 e leucócitos, 7.300. A criança morreu no oitavo dia depois da internação. Hemocultura feita um dia antes da morte, foi positiva para Histoplasma capsulatum. Parasitos foram encontrados dentro das células de Kupffer do fígado, nos leucócitos endoteliais do pulmão, do baço e dos gânglios linfáticos e também no tecido intersticial dos rins e do pâncreas. (RHODES, CONANT, DURHAM & GLESNE, 1941).

Caso 30 — ANDERSON, MICHELSON e DUNN observaram em 1941, o caso de uma criança do sexo feminino, de 8 meses de idade, que sofria há 4 meses de uma espécie de resfriado. Aos seis meses de idade, apareceu diarréia que durou 3 semanas. O exame clínico mostrou febre, manchas purpúricas generalizadas, sinais de infecção no ouvido médio, aumento de volume do baço, do fígado e dos gânglios linfáticos cervicais. Uma radiografia do torax, revelou tuberculose do hilo dos pulmões e bronquite com broncopneumonia em início, no pulmão direito. A paracentese do tímpano do ouvido direito deixou escapar um material purulento espesso, porém sem evidente efeito sôbre a condição da doente. Exames de laboratório mostraram, num período de 2 semanas, uma variação do número de glóbulos do sangue por mm3. Hemátias, de 1.880.000 a 3.880.000, leucócitos de 1.850 a 2.500. Os linfócitos constituiam 62 a 80% dos glóbulos brancos.

O tratamento dado não surtiu efeito e a morte ocorreu 2 semana após a entrada no hospital.

Autópsia: Os gânglios linfáticos de todo o organismo mostraram aumento moderado de volume, eram mais firmes que o normal e a superfície do corte de côr branca acinzentada. O fígado pesou 450 g e o baço 94 g. Pequenas áreas de ulceração estavam presentes no intestino grosso.

Microscopicamente, foram encontrados numerosos parasitos dentro das células fagocitárias dos gânglios linfáticos, timo, pulmão, baço, fígado e medula óssea. Os vasos mostraram a luz quase completamente fechada por proliferação das células endoteliais parasitadas. As áreas ulceradas do grosso intestino também continham parasitos. Nada referem os autores sôbre o sistema nervoso.

Caso 31 — Criança do sexo masculino, de 15 meses de idade, de côr preta, em que os primeiros sintomas foram perda de peso e febre alta. A doença data de 3 meses. Ao exame clínico, o abdômen estava distendido e os gânglios linfáticos cervicais, axilares e inguinais eram palpaveis. Espleno e hepatomegalia presentes. A contagem do sangue mostrou os glóbulos vermelhos em número de 2.460.000 por mm3, hemoglobina cerca de 45%, e os glóbulos brancos 4.100 por mm3. Os sinais clínicos observados antes da morte fizeram suspeitar de disseminação brônquica da tuberculose infantil.

Autópsia: Hiperplasia das placas de Peyer com ulceração da mucosa. Cortes nas áreas granulomatosas dos pulmões, mostraram necrose de caseificação e muitas células mononucleares cheias de parasitos. Quadros microscópicos semelhantes foram encontrados no baço, no fígado, nos gânglios linfáticos e na medula óssea. Nada refere o autor sôbre o sistema nervoso, nem sôbre o intestino. (SCOTT, 1941).

Caso 32 — VAN PERNIS, BENSON & HOLINGER relataram o caso de homem de 63 anos de idade que apresentava dôr de garganta, rouquidão e perda de peso há cerca de um ano, e se queixava de dificuldade de deglutir, de suôres noturnos e de tosse crônica. Os bordos das gengivas estavam ulcerados e sangravam abundantemente. O exame das cordas vocais mostrou um tumor polipoide, pequeno, no bordo médio da esquerda, e a mucosa da laringe apresentava massas moles estendendo-se pela comissura posterior e cobertas com secreção cinzenta purulenta. Hépato e esplenomegalia presentes. O exame de sangue revelou: hemátias, 4.680.000 e leucócitos, variando entre 5.600 a 7.900. O exame do material colhido pela biópsia das lesões ulcerativas da laringe revelou a presença do Histoplasma capsulatum e material semeado em meios apropriados deu crescimento a colônias típicas dêste cogumelo. Apesar da medicação instituída (neoarsphenamine, sulfanilamida, iodeto de potássio, medula óssea amarela, gargarejos de permanganato de potássio e intravenosamente antimônio e tartarato de potássio) sem melhoria para o estado geral, o doente morreu, aproximadamente 5 meses depois de feito o diagnóstico de histoplasmose. Não foi feita a autópsia.

Caso 33 — Homem de 45 anos, residindo em Michigan há 16 anos, que se queixava de rouquidão, dôr de garganta e dôr ao deglutir, há 8 meses e também de fraqueza e perda de peso. Há três meses apareceu uma ulceração no lábio superior e tosse com espectoração. Uma semana antes da entrada no hospital, notou ulceração no penis e outra próxima do anus. O exame clínico revelou febre e numerosas ulcerações superficiais na mucosa da boca, especialmente na língua e no palato. Estas ulcerações se estendiam à faringe e à laringe, com tecido de granulação. Não havia aumento de volume dos gânglios linfáticos, nem do fígado, e o baço era pouco palpavel. O estudo do sangue evidenciou a presença de anemia normocrômica microcítica.

Leucócitos em número de 4.000 por mm3, baixando em diversas ocasiões a 1.650. Exame histológico do matéria retirado das lesões do lábio e da região perianal, demonstrou tratar-se de um granuloma crônico, contendo inúmeros parasitos. Punção da medula óssea esternal e esfregaços do sangue do doente não evidenciaram a presença do parasito. Material fresco foi inoculado em camondongo e em cãesinhos jovens, provocando lesões disseminadas semelhantes às da tuberculose.

A despeito do tratamento instituido, o doente morreu 8 meses depois do início da doença.

Autópsia feita 24 horas depois da morte, revelou além das lesões cutâneas e o aneurisma da aorta ascendente, lesões na laringe, no baço e nas suprarrenais. A laringe apresentava úlceras granulomatosas profundas. O baço estava aumentado de volume e pesava 590 g. Ambas as suprarrenais, aumentadas de volume, apresentaram áreas de caseificação, invadindo quase todo o tecido glandular. Não foram encontradas ulcerações intestinais.

A despeito da presença de inúmeros parasitos no material retirado por biópsia e culturas positivas, tanto nos meios artificiais, como em camondongos e cães inoculados, nenhum

parasito, de espécie alguma, poude ser visto nos cortes feitos de material de autópsia ou nos esfregaços diretos. A cultura do material colhido post-mortem em meios apropriados, não mostrou crescimento de cogumelo. (PALMER, AMOLSCH & SHAFFER, 1942).

Caso 34 — REID, SCHERER, IRVING e HERBUT descreveram em 1942 o caso de um homem de côr preta, de 38 anos de idade que se queixava de fraqueza progressiva, tosse com expectoração, suôres noturnos, calafrios, anorexia, rouquidão, perda de peso e diarréia. O exame clínico revelou hiperemia das cordas vocais, febre e aumento de volume dos gânglios linfáticos axilares, cervicais e popliteus.

Exame de sangue: Hemátias, 2.540.000; hemoglobina, 54%; leucócitos, 3.200, sendo 68% de neutrófilos, 28% de linfócitos e 4% de monócitos. Um estudo muito cuidadoso de um esfregaço de sangue revelou um monócito cheio de corpúsculos que mais tarde foram reconhecidos como Histoplasma capsulatum. A punção esternal revelou monócitos cheios de parasitos. Em um gânglio axilar retirado, observou-se linfadenite crônica com proliferação do retículo e as células reticulares estavam cheias de parasitos. A hemocultura foi também positiva. Esfregaços feitos do sangue periférico mostraram os parasitos dentro dos monócitos e dos neutrófilos em número cada vez maior. O doente se tornou cada vez mais fraco e morreu depois de um mês de hospitalização. A autópsia revelou nos pulmões uma área formada por nódulos conglomerados, medindo êstes cerca de 3 mm de diâmetro, parcialmente caseificados no seu interior. O baço pesou 500 g e o fígado 2.400 g. Os rins pesaram, cada um, 200 g e a superfície de descorticação era finamente granulosa. Os intestinos mostraram nódulos, medindo 2 a 5 mm de diâmetro, proeminentes, apresentando área central de necrose de caseificação. Ulcerações foram encontradas no ceco e no colo ascendente. O exame microscópico revelou parasitos nos pulmões, baço, rim, intestinos, fígado, pâncreas, gânglios linfáticos e medula óssea.

Caso 35 — DERRY e CARD em 1942, descreveram o caso de um soldado inglês, de 30 anos que se queixava de tosse, de dôr de garganta há três meses. Apresentou posteriormente febre, abcesso de um gânglio linfático submaxilar e mais tarde aumento de volume do baço e do fígado. A contagem do sangue mostrou: Hemátias, 4.360.000 por mm3 e leucócitos, 6.600. Material retirado de uma antiga incisão, não cicatrizada, de um gânglio linfático, mostrou parasitos reconhecidos como levedos.

Apesar da medicação instituída para a micose, o doente tornou-se muito edemaciado e morreu 8 meses após o aparecimento dos sintomas. Autópsia: Aumento de volume generalizado dos gânglios linfáticos, mostrando ao corte, áreas de caseificação, bem como grande massa caseificada situada sôbre a suprarrenal esquerda. O intestino delgado e o baço apresentaram estas massas caseosas, que ao corte deixavam saír material purulento. Ao exame microscópico, parasitos foram encontrados nas amígdalas, nos gânglios linfáticos cervicais e nas áreas de caseificação no intestino delgado.

Caso 36 — Homem de 70 anos de idade, fazendeiro, queixando-se de diarréia persistente, perda de peso (15 K) e fraqueza progressiva que apareceram há 5 meses. O exame clínico mostrou aumento de volume do fígado. Hematimetria: 3.850.000, leucocimetria: 11.200. O doente, muito enfraquecido, morreu 3 dias após a entrada no hospital. O diagnóstico clínico foi o de colite ulcerosa de causa não determinada. A autópsia mostrou peritonite seropurulenta, hepatomegalia e úlceras na porção terminal do íleo, ceco e colo. Havia aproximadamente 30 úlceras, variando de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro, situadas transversalmente, com bordos imprecisos. Uma úlcera no íleo estava perfurada. As suprarre-

nais apresentavam diversas pequenas áreas de necrose. Ao microscópico foram encontrados numerosos parasitos nas ulcerações do intestino na visinhança do tecido de granulação, e nas áreas de caseificação das suprarrenais e dos gânglios linfáticos mesentéricos. Raros parasitos foram encontrados nas lesões tuberculoides do baço, fígado e nos glomérulos do rim. (HENDERSON, PINKERTON & MOORE, 1942).

Caso 37 — DEAN JUNIOR publicou em 1942 o caso de um homem de 41 anos de idade que ficou rouco em maio de 1941. A rouquidão aumentou e no fim de 4 meses apareceram tosse severa, estridulos, dispnéia de esforço e mais tarde disfagia, dôr de ouvido, fraqueza geral, febre e perda de peso (9 K). Examinado no hospital 7 meses e meio depois do início da doença, foram observados nódulos esbranquiçados na laringe e na epiglote, invadindo as cordas vocais. Exame microscópico do material retirado da epiglote mostrou células gigantes multinucleadas, contendo muitos parasitos. Após a traqueotomia, surgiram lesões proliferativas na pele próxima da incisão, uma ulceração no joelho, tecido de granulação na traquéia e nos grossos brônquios. Cortes microscópicos dêstes tecidos, mostraram Histoplasma. Não ha referência quanto à sobrevida do doente.

Caso 38 — SIMSON e BARNETSON em 1942 apresentaram o caso de um mineiro nascido a África do Sul, de 55 anos de idade, que apresentava um nódulo pequeno, indolor, no dorso da língua e que mais tarde se ulcerou, deixando sair pequena quantidade de liquido seroso. Êste nódulo foi seguido de muitos outros semelhantes espalhados pela boca e lábios. O doente piorou cada vez mais e apresentou perda de peso (10 K), tosse e anorexia. O exame clinico mostrou espleno e hepatomegalia e aumento de volume dos gânglios linfáticos cervicais. Sôbre a língua, gengivas e lábios foram encontradas 6 lesões superficiais, uma ou duas nodulares e outras ulceradas de ¼ de polegada de diâmetro, cobertas de material purulento. O exame de sangue mostrou 4.980.000 de hemátias e 2.700 leucócitos por mm3; hemoglobina 96%. O exame microscópico do material raspado das úlceras da boca, mostrou a presença de Histoplasmas intra e extracelulares. O paciente foi tratado com preparados antisifilíticos, M & B 693 e loções locais, sem melhoria para o estado geral, tendo tido alta do hospital. Pela informação que os autores tiveram, o paciente ainda vive e trabalha, não havendo piorado o seu estado geral.

Caso 39 — HILD em 1942, apresentou o caso de uma criança do sexo feminino, de 5 meses e meio de idade, que apresentava febre, espleno e hepatomegalia e aumento de volume dos gânglios linfáticos submaxilares e inguinais. A contagem do sangue mostrou 4.850.000 hemátias e 7.650 leucócitos por mm3. Foi feito o diagnóstico clínico de otite média catarral aguda, broncopneumonia e anemia. A principio, as hemoculturas foram sempre negativas, bem assim os esfregaços de sangue. No 10.° dia de hospitalização a punção esternal revelou, pela coloração supravital, a presença de mononucleares contendo corpúsculos ovoides. Material de medula óssea esternal e sangue, semeados em agar-sangue e em agar-dextrose de Sabouraud, deram crescimento a colônias típicas do Histoplasma capsulatum no 12.° dia e no 16.° dia, respectivamente. Apesar do tratamento instituído (Neostam e Fuadina), a doentinha morreu no 31.° dia depois de internada. A autópsia revelou aumento de volume dos gânglios linfáticos brônquicos e abdominais, do timo e hipertrofia dos folículos linfáticos e das placas de Peyer e áreas granulomatosas ulceradas no intestino delgado. Medula óssea vertebral algum tanto pálida. Microscopicamente, foram encontrados parasitos próximos às áreas de caseificação dos pulmões, dos gânglios linfáticos, das suprarrenais, baço, fígado, timo e da medula óssea. Também foram encontrados parasitos nas ulcerações do íleo e na camada cortical dos rins.

Caso 40 — PERRÍN e BÁEZ publicaram em 1943 o caso de um homem de 68 anos de idade que apresentava polaquiúria, tenesmo, enfraquecimento, perda de energia, sonolência, anorexia, excitabilidade, febre e hepatomegalia. O doente apresentava na faringe, uma placa branca, não proeminente, brilhante, com 0,5 cm de diâmetro e dôr ao deglutir. Foi feita uma biópsia da lesão ulcerosa da faringe e o material examinado ao microscópio, mostrou a presença de Histoplasmas. A contagem do sangue revelou 4.000.000 de hemátias e 4.400 leucócitos por mm3. Monócitos, 9%; neutrófilos, 72,5%; eosinófilos, 0,5%; basófilos, 0%; linfócitos, 18%. O doente apresentava ainda bronquite crônica e cistite rebelde. O exame microscópico do escarro e do sedimento urinário, revelou a presença de numerosos histiócitos contendo parasitos. Não foi possível obter-se o crescimento do cogumelo pela semeadura do material. O doente morreu 30 dias após diagnosticada a histoplasmose e não foi possível se obter o material de autópsia.

Caso 41 — BRODERS, DOCHAT HERREL e VAUGHN publicaram em 1943 o caso de um homem de 47 anos de idade que se queixava de febre há 4 meses, prostação e perda de peso. Seis meses antes tinha tido um abcesso na amigdala de que foi operado. O exame clínico revelou endocardite, hépato e esplenomegalia. A contagem do sangue mostrou 4.180.000 hemátias e 6.900 leucócitos por mm3. Foi feita uma laparatomia exploradora e material retirado do fígado, quando cortado, evidenciou a presença de um granuloma, contendo parasitos. Foi instituido tratamento com antimônio e tartarato de potássio. O doente teve alta do hospital mas morreu 11 semanas depois da alta.

A autópsia mostrou uma endocardite ulcerosa da mitral e uma pequena lesão verrucosa da válvula aórtica e infarto do baço.

Histologicamente foi evidênciada miocardite reumática e as vegetações da endocardite continham milhares de parasitos. Um parasito foi encontrado no baço. E' o primeiro caso da literatura em que foi evidenciada uma endocardite produzida pelo Histoplasma.

CASOS NÃO PUBLICADOS, CONHECIDOS ATRAVÉS REFERÊNCIA DE OUTROS AUTORES

Caso 1 — NEGRONI, 1940, refére o caso descrito por RIEHL em 1925 com hépato e esplenomegalia e lesões pulmonares das bases e exantema. A condição foi evidenciada como leucemia. Não foi diagnosticada como histoplasmose nem pelo seu autor nem por nenhum outro. NEGRONI é de opinião que a sintomatologia, a descrição das lesões e o aspecto e a localização do parasito não deixam dúvidas para catalogar o caso como sendo de histoplasmose e seria o único caso observado na Europa. O estudo microscópico de biópsia feita dos gânglios linfáticos superficiais evidenciou a presença de um granuloma com parasitos abundantes, dentro dos mononucleares.

Caso 2 — WELLER encontrou parasitos semelhantes ao Histoplasma, num corte de gânglio linfático de um indivíduo de 12 anos, de Ohio, que morrera de uma doença diagnosticada clinicamente como anemia aplástica. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 3 — FORRY e CULBERTSON obtiveram o Histoplasma capsulatum durante a vida, do sangue periférico e dos gânglios linfáticos, de um menino de 10 anos de idade, de côr branca, com linfadenopatia, generalizada, esplenomegalia e sinais de septicemia. A autópsia mostrou uma infecção generalizada e úlceras no íleo e no colo. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 4 — MARTIN e SILBER verificaram o caso de uma mulher branca, de 43 anos de idade, autopsiada no Hospital de Los Angeles, em que foi encontrado o histoplasma nas suprarrenais, aumentadas de volume e necrosadas. Parasitos foram também encontrados, após prolongada pesquisa, no fígado e nos pulmões, não obstante êstes órgãos e o baço apresentarem lesões miliares, sugerindo histoplasmose ou tuberculose. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 5 — CURRIE estudou o caso de um homem de côr branca, de 62 anos de idade. Parasitos foram encontrados sob a forma de blastosporos, sòmente nas suprarrenais. (Citado por HUMPHREY).

Caso 6 — BLACHE e MOORE estudaram o caso de um negro de 33 anos de idade, que tinha abcessos na face e no corpo, febre e perda de peso. Na autópsia, o histoplasma foi encontrado nas lesões dos pulmões e da próstata. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 7 — MANTELL, TROY e KENDALL apresentaram o caso de um homem de 42 anos de idade, que sofria há 2 meses de uma condição febril generalizada. Foi feito diagnóstico clínico e de laboratório de kala-azar. No material retirado por biópsia e de um gânglio linfático cervical, encontraram-se organismos interpretados como leishmânia. Posteriormente, o Dr G. W. MCCOY, vendo os mesmos cortes, diagnosticou histoplasmose, pelo seu aspecto típico. O doente foi tratado com Neostam, preparado contendo antimônio pentavalente, e ficou curado clinicamente. Examinado 6 meses depois, não revelou lesões patológicas, exceto ligeiro aumento de volume do fígado e do baço, ligeira anemia e lesões eritematosas transitórias nas quais não puderam ser encontrados parasitos. (Citado por MELENEY, 1940).

CASOS CONHECIDOS DE HISTOPLASMOSE E SUAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS

ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
1 — 1906	Darling	martiniquense	27	M	Febre, vômitos, delírio moderado, leucopenia, esplenomegalia.	Ceco e íleo. Leptomeninges. Gânglios linfáticos, pulmões, baço e fígado.
2 — 1908	Darling	martiniquense	29	M	Febre, vômitos, cefaléia, diarréia e esplenomegalia.	Medula óssea, fígado, baço e gânglios linfáticos.
3 — 1909	Darling	chinês	55	M	Febre, calafrios e emagrecimento.	Colo e jejunoíleo. Fígado, baço e pulmões.
4 — 1906	Strong	filipino	35	F	Abcesso subclavicular.	Pele.
5 — 1926	Watson, Riley	americano (Min.)	52	F	Febre, tosse e dispnéia Hematemese e esplenomegalia.	Gânglios, linfáticos, fígado, baço e pulmões
6 — 1926	Phelps, Mallory	hondurense	24	M	Edema acentuado, vômitos, hépato e esplenomegalia.	Pulmões.
7 — 1926	Wade	filipino	40	M	Lepra e tuberculose.	Pele e vísceras.
8 — 1931	Crumrine, Kessel	americano (Cal.)	42	M	Dores epigástricas, fraqueza, torse, diarréia, emagrecimento, anemia e leucopenia.	Íleo, ceco e anus. Gânglios linfáticos, baço, fígado e pulmões.
9 — 1932	Müller	javanês	7	M	Febre, tosse, emagrecimento. Linfadenopatia generalizada.	Intestinos e gânglios linfáticos mesentéricos.
10 — 1934	Dodd, Tompkins	americano (Ten.)	6	M	Tosse, febre e vômitos. Icterícia, esplenomegalia, anemia e otite média.	Fígado.
11 — 1934	Hansmann, Schen-Ken,	americano (Iowa)	43	M	Erupção e ulcerações da pele, língua, mucosa bucal e palatina. Adenopatia. Febre, fraqueza e hepatomegalia.	Pulmões, suprarrenais, pele e gânglios linfáticos.
12 — 1939	Acress, Gray	americano (Mis.)	7 meses	M	Febre, emagrecimento, rinite mucopurulenta. Esplenomegalia e hepatomegalia.	Pulmões, gânglios linfáticos, baço, intestino miocárdio e septo nasal.
13 — 1939	Amolsch, Wax	americano (Mich.)	8 meses	F	Otite média, torticolis e esplenomegalia.	Baço e sangue periférico.
14 — 1939	Shaffer, Shaul & Mitchell	americano (Virg.)	12 meses	F	Febre, vômitos, sonolência, emagrecimento, diarréia, adenopatia cervical, espleno e hepatomegalia.	Gânglios linfáticos, baço fígado, pâncreas, suprarrenais, pelé e medula óssea.
15 — 1940	Negroni	argentino	—	M	Ulcerarações cutâneas e adenopatia regional. Lesões laringéias e pulmonares tuberculoides.	Intestinos, gânglios mesentéricos, fígado, baço, rins, suprarrenais, pele e medula óssea.
16 — 1940	Clemens, Barnes	americano (Ken.)	33	F	Úlcera na face.	Gânglios linfáticos.
17 — 1940	Gunter Lafferty	americano (Ala.)	54	F	Infecção generalizada.	
18 — 1940	Humphrey (1)	americano (Mich.)	17	M	Emagrecimento, adinamia Ulceração na bôca Adenopatia cervical e axilar Leucopenia e anemia.	Pulmões, pleura, fígado, baço, miocárdio, rins, gânglios linfático pâncreas.

ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
19 — 1940.....	Humphrey (2).....	americano (Mich.)....	46	M	Febre, calafrios, emagrecimento, anorexia, adinamia e dores abdominais, Espleno e hepatomegalia.	Fígado, baço rins, gânglios linfáticos e pulmão esquerdo.
20 — 1940.....	Williams Cromartie	americano (Ten.)....	56	M	Dôres de garganta, adenopatia generalizada, úlceras na faringe, febre e delírio.	Gânglios linfáticos, fígado, e faringe.
21 — 1940.....	Reid, Scherer, Irving.	americano (Vir.)....	38	M	Tosse, suôres noturnos, emagrecimento e febre,	Medula óssea e gânglios linfáticos.
22 — 1940.....	Brown, Havens, Magath.	—	—	—	Dôr de garganta, diarréia. Ulcerações na úvula e na epiglote.	Úvula, epiglote, laringe e intestinos.
23 — 1941.....	Parsons (1).....	americano (Mich.)....	67	M	Úlceras da pele, amígdalas faringe e nariz. Broncopneumonia.	Pulmões, medula óssea, rim, baço, tireoide, gânglios linfáticos e suprarrenais.
24 — 1941.....	Parsons (2).....	americano (Mich.)....	25	F	Úlceras da pele, amígdalas, faringe. Broncopneumonia.	Pulmões, medula óssea, rim, baço, gânglios linfáticos, tireoide e suprarrenais.
25 — 1941.....	Villela, Pará.....	brasileiro.....	3	F	Febre, fraqueza, emagrecimento, diarréia, icterícia e manchas da pele.	Fígado.
26 — 1941.....	Meleney (1).....	americano.....	69	M	Cistite, pielonefrite e insuficiência cardíaca. Pneumonia. Anemia.	Pulmões, pleura e gânglios linfáticos.
27 — 1941.....	Meleney (2).....	americano (Ten.)....	50	M	Calculose reral e infecção renal ascendente. Tuberculose pulmonar.	Pulmões e pleura.
28 — 1941.....	Wright, Hachtel...	americano (Mary)..	59	M	Diabete e supuração na perna. Tosse, suôres noturnos e dôr de cabeça	Pulmão, baço e fígado.
29 — 1941.....	Rhodes, Conant, Glesne.	americano (Cin.)....	3 meses	F	Febre, vômitos, emagrecimento, erupção da face, anemia, espleno e hepatomegalia.	Fígado, pulmão, baço, gânglios linfáticos, rins e pâncreas.
30 — 1941.....	Anderson, Michelson, Dunn.	americano (Ten.)	8 meses	F	Febre, infecção do ouvido médio, diarréia, adenopatia cervical, espleno e hepatomegalia.	Gânglios linfáticos, timo, pulmão, baço, fígado, medula óssea e intestinos.
31 — 1941.....	Scott.....	americano (Ken.)....	15 meses	M	Febre, emagrecimento, adenopatia, hépato e esplenomegalia e anemia	Pulmões, baço, fígadoe gânglios linfáticos e medula óssea.
32 — 1941.....	Van Pernis Benson & Holinger.	americano. (Chic.)...	63	M	Tosse, suôres noturnos, dôr de garganta, Hépato-esplenomegalia.	Mucosa da bôca e da laringe.
33 — 1942.....	Palmer, Amolsch, Shaffer.	americano (Mich.)	45	M	Rouquidão, dôr de garganta, fraqueza, perda de peso e úlceras no lábio e no penis.	Mucosa do anus, da bôca, da faringe e da laringe.
34 — 1942.....	Reid, Scherer, Herbut & Irving.	americano (Rich.)	38	M	Fraqueza, tosse, emagrecimento, rouquidão, suôres noturnos, calafrios, febre, anorexia e diarréia	Pulmões, baço, rins, intestinos, fígado, pâncreas, gângliosinfáticos e medula óssea

ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
35 — 1942.....	DERRY, CARD, WILSON, DUNCAN.	inglês.	30	M	Tosse, dôr de garganta, adenopatia generalizada, hépato e esplenomegalia.	Amígdalas, gânglios linfáticos e intestino delgado.
36 — 1942.....	HENDERSON, PINKERTON & MOORE.	americano (S. Lou.)	70	M	Diarréia, emagrecimento e fraqueza. Hepatomegalia. Anemia.	Intestinos, suprarrenais, gânglios linfáticos mesentéricos, baço, fígado e rim.
37 — 1942.....	DEAN, JR.	americano (Was.)	41	M	Rouquidão, tosse, febre, dôr no ouvido, fraqueza e emagrecimento.	Laringe, traquéia, grossos brônquios e pele.
38 — 1942.....	SIMSON, BAÑNETSON.	sul-Africano.	35	M	Nódulos ulcerados na língua e nos lábios. Emagrecimento, tosse, anorexia. Aumento de volume do baço, do fígado e dos gânglios linfáticos cervicais.	Língua e lábios.
39 — 1942.....	HILD.	americano (Texas).	5,5 meses	F	Febre e aumento de volume do baço, do fígado e dos gânglios linfáticos submaxilares e inguinais.	Medula óssea esternal, pulmões, gânglios linfáticos, suprarrenais, baço, fígado, timo íleo e rins.
40 — 1943.....	PERRIN, BÁEZ.	mexicano.	68	M	Polaquiúria, tenesmo, fraqueza, sonolência, febre e hepatomegalia.	Faringe.
41 — 1943.....	BRODEDS, DOCHAT, HERREL, VAUCHN	americano (N Y.)	47	M	Febre, prostação, emagrecimento. Endocardite, hépato e esplenomegalia.	Endocárdio, fígado e baço.

CASOS NÃO PUBLICADOS

ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
1 — 1925.....	RIEHL.	austríaco.	—	M	Hépato e esplenomegalia. Lesões pulmonares e exantema.	Gânglios linfáticos superficiais.
2 — 1940.....	WELLER.	americano (Ohio).	12	M	Anemia aplástica.	Gânglio linfático.
3 — 1940.....	FORRY, CUBERTSON.	americano (Ind.).	10	M	Linfadenopatia generalizada. Esplenomegalia e septisemia.	Sangue periférico e gânglios linfáticos. Úlceras no íleo e no colo.
4 — 1940.....	MARTIN, SILBER.	americano (Cal.).	43	F	—	Suprarrenais, fígado e pulmões.
5 — —	CURRIE.	americano. (Ind.).	62	M	—	Suprarrenais.
6 — 1940.....	BLACHE, MOORE.	americano (Miss.).	33	M	Abcessos na face e no corpo. Febre e emagrecimento.	Pulmões e próstata.
7 — 1940.....	MANTELL, TROY & KENDALL	americano (Flo.).	42	M	Febre, espleno e hepatomegalia.	Gânglio linfático cervical.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia da histoplasmose apresenta grande variação em suas manifestações. O quadro clínico póde ser o de uma moléstia sistematizada febril, semelhante ao kala-azar, com hépato e esplenomegalia, temperatura de tipo séptico, leucopenia e anemia. Em outros casos, o aumento de volume dos gânglios linfáticos póde predominar, simulando a doença de Hodgkin, a leucemia, o linfosarcoma ou a anemia aplástica. Num terceiro grupo, os sintomas pulmonares predominam e a infecção é muitas vezes complicada, às vezes superposta à tuberculose pulmonar ou generalizada.

Num quarto grupo, as lesões são predominantes no aparelho digestivo e glândulas anexas. Noutras vezes, a doença se inicia por uma pequena lesão cutânea que quase sempre se generaliza. Em dois casos, havia lesões mucocutâneas sem disseminação pelo sistema retículo-endotelial.

As ulcerações na cavidade naso-bucal são encontradas secundariamente à lesão da pele.

Os sintomas gerais freqüentemente encontrados em todos os casos são: mal estar febril, perda de peso, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento de volume dos gânglios linfáticos, fraqueza geral, tosse, conforme se póde verificar no quadro abaixo:

SINAIS CLÍNICOS OBSERVADOS NOS CASOS DE HISTOPLASMOSE(1)

Febre	24 vezes	Otite média	4 "
Esplenomegalia	21 "	Leucopenia	3 vezes
Emagrecimento	18 "	Cefaléia	3 "
Hepatomegalia	18 "	Abcessos	3 "
Tosse	12 "	Broncopneumonia	3 "
Adinamia	12 "	Cistite e pielonefrite	3 "
Hipertrofia gangliar	11 "	Rouquidão	3 "
Ulcerações (da pele e das mucosas)	10 "	Exantema	2 "
Diarréia	8 "	Icterícia	2 "
Anemia	8 "	Delírio	2 "
Vômitos	7 "	Dores epigástricas	2 "
Angina	4 "	Dispnéia	1 vez
Suôres noturnos	4 "	Hematemese	1 "
Anorexia	4 "	Rinite	1 "
Calafrios	4 "	Torticolis	1 "
		Discromias	1 "

(1) Por ordem de freqüência.

LESÕES PRODUZIDAS NO HOMEM E NOS ANIMAIS

Para WATSON, que fêz excelente estudo sôbre a patogenia da histoplasmose, os parasitos produzem uma infecção sistematizada no homem, sendo a porta de entrada provavelmente, a pele ou o trato respiratório. As lesões produzidas ocorrem naqueles órgãos onde o retículo-endotélio ou tecido acessório (histiócitos alveolares) se apresenta em grande quantidade. Acrescenta ainda êste autor que no estado inicial da moléstia, a necrose é a lesão predominante, logo após seguida por fagocitose, e mais tarde por hialinização e certo grau de fibrose, com produção disseminada de lesões focais.

Segundo MELENEY, as lesões macroscópicas variam com as manifestações clínicas.

HUMPHREY acha que as alterações patológicas macro e microscópicas observadas na histoplasmose, são de certo modo discordantes, mas cujos achados macroscópicos de maior importância são: o aumento de volume do baço de modo quase invariavel e a existência de nódulos pequenos, variando do tamanho da cabeça de alfinete ao de ervilha, observados nos pulmões, fígado e baço, nesta ordem de freqüência. Nos estados mais avançados da doença, contudo, os nódulos estão muito disseminados e aparecem nos intestinos, nas superfícies pleural e peritonial e até no coração. Podem ser uniformes ou podem variar em tamanho, brancos ou cinzentos pérola, e ao corte podem parecer seminecróticos, firmes ou hialinizados. Acha ainda êste autor, que as lesões grosseiras variam sòmente em relação à duração ou ao grau de disseminação da doença, e que o estudo microscópico demonstra que não parece haver relação com a resistência do doente, ou com fatores semelhantes.

Ainda HUMPHREY divide as lesões em três estados definidos ou tipos :

1.° — Áreas em que as células fagocitárias isoladas estão cheias de parasitos ou em que agrupamentos dessas células formam pequenas massas. Seria a fase precoce da invasão numa área determinada.

2.° — Lesão de tipo algum tanto diferente, produzida pela obstrução longa, contínua e progressiva do vaso que conduz o fagócito originariamente comprometido, à área em questão, resultando finalmente a necrose. Esta lesão é mais conspícua no centro da massa, e os fagócitos que emigraram para a periferia do tecido circunvizinho formam um anel mais ou menos intacto em tôrno do centro de caseificação.

3.° — A terceira fase é o resultado da necrose. O tecido fibroso e as massas hialinas substituem a lesão e raros fagócitos ficam ainda carregados de parasitos em degeneração. Algumas células plasmáticas, linfócitos e mesmo

células gigantes. Algumas vezes células multinucleadas como as de REED, ou de STERNBERG, são encontradas.

REED considera a lesão típica produzida pelo Histoplasma capsulatum nos diversos orgãos, um granuloma nodular característico comparavel ao tubérculo ou á uma goma. Estes nódulos variam de tamanho, de 2 a 15 micra a alguns milímetros de diâmetro. A porção central é constituida por material não identificavel, parcialmente granular e eosinófilo. Esta área central de necrose deixa ver os limites da estrutura subjacente sombreados, capilares com sangue e fibras elásticas. Circundando estes nódulos, encontram-se grandes monócitos bem conservados, contendo elevado número de parasitos, células plasmáticas, linfócitos e alguns polimorfonucleares. Células gigantes e células epitelioides estão ausentes.

HENDERSON e seus colaboradores, dão grande importância às lesões gastrointestinais e acham provavel que quase todos os casos de infecção sistemática, ocorrem através o trato gastrointestinal, com disseminação no fígado, baço e pulmões, como resultado das metástases feitas por meio dos vasos sangüíneos ou linfáticos.

DE MONBREUN relata o caso de histoplasmose espontânea em cão de três anos de idade, mostrando parasitos nas células mononucleares do coração, pulmões, fígado, baço, intestinos, gânglios linfáticos mesentéricos, peritônio, cérebro e medula óssea. Os intestinos não mostraram ulcerações da mucosa. As leptomeninges estavam moderadamente infiltradas por grandes células mononucleares, células plasmáticas e linfócitos. Ao corte, mostraram processo inflamatório, estendendo-se ao cerebelo, recobrindo-o quase todo. Os parasitos estavam presentes em células mononucleares ocasionais.

DE MONBREUN conseguiu reproduzir a histoplasmose, inoculando suspensões salinas do cogumelo, no peritônio de dois cãesinhos; em outros óito, alimentando-os com leite contendo a fórma miceliana e em levedo do Histoplasma, não observou lesões intestinais nem cerebrais em nenhum deles.

LEVINE, DUNLAP e GRAHAM (1938) encontraram um parasito no fígado, baço e pulmões do furão, semelhante morfologicamente ao Histoplasma.

SHORTT (1923) descreveu uma infecção espontânea do camondongo de laboratório com o que êle chamou de Cryptococcus muris semelhante ao Histoplasma.

SANGIORGI (1922) também descreveu no camondongo um organismo semelhante ao Histoplasma, e que apresentou sob o título de blastomicose.

As infecções experimentais nos animais de laboratório são fáceis de se obter, sendo que os animais mais sensíveis são: os cãesinhos jovens, o macaco resus, o cobáio, o rato comum e o camondongo. As vias mais usadas e as mais indicadas, foram a via peritonial, a venosa, a digestiva e a testicular.

As lesões encontradas nos animais inoculados são semelhantes às do homem: esplenomegalia, derrames nas cavidades, aumento de volume dos gânglios linfáticos mesentéricos e do fígado. Pequenos granulomas e lesões miliares nos pulmões, fígado e baço. Células mononucleares carregadas de parasitos, foram encontradas nos pulmões, fígado, baço, gânglios linfáticos e medula óssea.

LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES NOS DIFERENTES ORGÃOS, POR ORDEM DE FREQÜÊNCIA

Gânglios linfáticos	28 vezes	Leptomeninges	2 vezes
Fígado	22 "	Anus	2 "
Baço	21 "	Miocárdio	2 "
Pulmões	21 "	Sangue periférico	2 "
Intestinos	17 "	Tireoide	2 "
Medula óssea	10 "	Timo	2 "
Rins	9 "	Epiglote	1 vez
Suprarrenais	9 "	Úvula	1 "
Pele	5 "	Língua	1 "
Laringe	4 "	Amígdalas	1 "
Pâncreas	4 "	Septo nasal	1 "
Pleura	3 "	Endocárdio	1 "
Mucosa da boca	3 "	Traquéia e brônquios	1 "
Faringe	3 "	Próstata	1 "

APRESENTAÇÃO DO CASO ORIGINAL

Na literatura nacional, póde-se afirmar pelos conhecimentos atuais, que apenas o caso de Villela & Pará em 1941, deve se considerado como tal, pois o caso referido por Floriano & Lacaz não oferece as condições exigidas para a sua aceitação geral.

No serviço de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz tivemos a oportunidade de surpreender um novo caso de histoplasmose, na nossa opinião o segundo da literatura nacional, o qual passamos a apresentar:

Observação clínica (1)

A. S. S., de 23 anos de idade, parda, casada, brasileira, residente em Andaraí, à rua Araripe Júnior, 41, admitida no Hospital S. Francisco de Assis,

(1) Muito agradecemos ao Dr. Genard Nobrega a gentileza da observação clínica.

internando-se no Pavilhão Carlos Chagas, Serviço do Professor Dr. Moreira da Fonseca, às 14 horas do dia 5 de novembro de 1941. Dois dias anteriores ao da entrada, em plena atividade doméstica, sentiu forte dôr de cabeça, arrepios de frio e a temperatura subiu ràpidamente. Na ocasião do exame clínico, apresentava-se em estado de grande prostação, com temperatura de 40,2° C., pulso 96 e movimentos respiratórios 29 por minuto. Desde o dia em que adoeceu, não se alimentou mais, anorexia absoluta, estado nauseoso e por vêzes até vômitos apresentava. Língua saburrosa, amarelada. Parede abdominal flácida com dôr difusa provocada pela palpação. Ponto cístico doloroso. Fígado ultrapassa ligeiramente o rebordo costal direito. Baço doloroso, aumentado pela percussão e afloramento à mão nos movimentos respiratórios. Estertores bolhosos médios e grandes em tôda a área pulmonar, principalmente à direita. Tosse freqüente, com escassa expectoração amarelada. Pulso pequeno, depressivo e freqüente. Pressão arterial: máxima, 11,5 — mínima, 6. Bulhas cardíacas abafadas. Choque da ponta, difuso. Ictus cordis imperceptível pela palpação. Ausência de lesões orovalvulares. Além de cefaléia intensa, principalmente na região occipital, havia fotofobia acentuada. Reflexos cutâneos e tendinosos normais. Reflexos pupilares normais. Não apresentava rigidez da nuca, nem Kernig, nem Bundzinsk.

Dia 6-XI-41. Não houve modificação no estado clínico da paciente. A temperatura mantem-se entre 39,8 e 40,2° C. O pulso é rápido, 98 por minuto. Estado de torpor cada vez mais acentuado. Continua se queixando de cefaléia intensa. Vômitos pouco freqüentes. Duas evacuações diarréicas nas 24 horas. O exame de urina revelou o seguinte: densidade, 1.029; albumina, contêm; glicose, ácidos e pigmentos biliares, não; acetona, contêm; cloretos, 3,0 %. Sedimento: numerosas células descamadas, numerosos leucócitos degenerados e alguns cristais de uratos. Exame de escarro negativo para bacilos de Koch e pneumococos. Extraviou-se a contagem global e diferencial dos leucócitos.

A medicação instituida foi a seguinte: Formino dextrose na veia — 1 emp. de 10cm3, Lantol — 1 empôla intramuscular, vitamina C — 4cm3 intramuscular, Cardiazol — 2 empôlas intramuscular, Digipuratum X gotas ao dia Extrato fluído de polígala e Licôr amoniacal anisado ãã, XX gotas 4 vêzes ao dia, capacete de gêlo em peermanência; loções com alcool diluído — 3 vêzes ao dia; envoltórios sinapisados no torax; sôro a 10 % de bicarbonato de sódio — gota a gota retal.

No dia 7-XI-41, devia ser feita uma punção lombar para o exame do liquor e retirada de sangue da veia para hemocultura, orientada para o grupo tifoparatífico. Não foram possiveis êsses exames subsidiários, porque às 7 horas

e 35 minutos da manhã, antes da visita à enfermaria, a doente faleceu, depois de copiosa enterorragia.

A necrópsia foi realizada às 8 horas da manhã do dia seguinte.

A — 7.176 — O cadaver é o de uma mulher jovem, em regulares condições de nutrição, medindo 1,59 m de comprimento e pesando 46 quilos. Pupilas redondas, igualmente dilatadas, córneas límpidas, conjuntivas pálidas. Dentes em bom estado de conservação. Cabelos negros, encarapinhados, mostrando distribuição normal. Externamente não há icterícia, nem edema, nem anomalias. Rígidez cadavérica presente.

Ao corte, a camada gordurosa mede 3 cm de espessura na parede abdominal anterior; a camada muscular é conservada e os músculos têm côr vermelha escura. Peritônio parietal é pálido, liso e brilhante. Alças intestinais livres de aderências recíprocas. Cavidade peritonial vasia de líquido. O fígado excede o apêndice xifoide em 10 cm de extensão e o rebordo costal, na linha mamilar, em 7 cm.

Torax: Espaço precordial mede 10 cm de altura por 8 cm de base. Cavidades pleurais e pericárdica contêm pequena quantidade de líquido amarelo claro, límpido. Pulmões livres de aderências.

Coração pesa 256 gramas; acha-se livre na cavidade pericárdica. A ponta é formada pelo ventrículo esquerdo e a gordura epicardial é conservada. O endocárdio parietal é pálido e brilhante; os aparelhos valvulares são delgados e flexíveis, não sendo percebidas lesões antigas ou recentes das valvas. Musculatura cardíaca de côr vermelha escura, pardacenta, de consistência pouco diminuida, não apresentando na sua espessura, aumento aparente do tecido fibroso. As paredes musculares não são aumentadas de espessura. Túnica interna da aorta é amarelada, lisa e brilhante.

Pulmões têm a pleura lisa e brilhante e a crepitação é ligeiramente diminuida. A superfície do corte é de côr vermelha escura, acinzentada, dando saída por expressão, a líquido espumoso sanguinolento. Não há nódulos nem zonas de consolidação do parênquima. O pulmão direito pesa 340 gramas e o esquerdo 280 gramas.

Baço mede 14 x 8 x 2 cm e pesa 212 g. A cápsula é delgada, lisa e transparente. O órgão deforma-se sôbre a mesa. A superfície do corte é de côr vermelha clara, mostrando-se a polpa difluente; póde-se reconhecer o tecido linfoide e dificilmente o conjuntivo.

Fígado mede 28 x 19 x 7 cm, pesando 1.550 g. A cápsula é lisa, delgada, brilhante e transparente. Ao corte, observa-se de modo esboçado o aspé-

cto de fígado em noz moscada. A consistência é pouco diminuida. Vesícula biliar contém no interior, um cálculo de coloração branca amarelada, friavel e opaco.

Rins apresentam a cápsula fibrosa de modo geral, destacando-se fàcilmente, aderindo em regiões circunscritas quando ao ser destacada, dilacera pequenas porções da superfície renal. Ao corte, a superfície é de côr vermelha pardacenta, mais escura ao nível das pirâmides, de modo a mostrar bem nítido, o limite entre as duas camadas. O rim direito mede 11,5 x 6 x 2 cm, pesando 130 g e o esquerdo 11 x 6 x 2 cm, pesando 120 g. Mucosa dos cálices, bacinetes e ureteres, no seu início, é pálida, lisa e brilhante.

Estômago tem as pregas pouco conservadas e contém pequena quantidade de restos alimentares; não se observam lesões ulcerativas, sendo proeminentes os vasos superficiais.

Pâncreas tem volume normal e consistência diminuida, não apresentando alterações macroscópicas. Igual aspecto apresentam as glândulas suprarrenais.

Intestinos não mostram helmintos parasitos; no íleo as placas de Peyer e os folículos linfoides tornam-se um pouco túmidos, proeminentes, podendo-se observar ao nível da porção terminal dêste segmento do intestino que algumas placas se tornam mais proeminentes e em uma delas é possível observar-se pequena desintegração dos tecidos na sua espessura. No intestino grosso, não se percebem alterações dignas de nota.

Orgãos genitais e bexiga não apresentam alterações dignas de registro.

Crânio: Partes ósseas normais, dura-mater aderente em extensão normal. As lepto-meninges são opacas e fortemente infiltradas por substâncias abundante, amarelada, espessa, turva, de aspecto fibrino-purulento e aderente em toda a superfície, atingindo não só a convexidade como também a base do cérebro e do cerebelo. Líquido céfalo-raquiano é turvo e em quantidade aumentada. Os cortes feitos na espessura da substância nervosa, não revelam focos de amolecimento nem de grandes hemorrágias, percebe-se apenas um pontilhado de aspecto hemorrágico, particularmente na espessura da substância branca.

O exame microscópico dos cortes histológicos dos diferentes orgãos revela :

Miocárdio: os vasos sanguíneos são túrgidos e contém abundante quantidade de sangue. No tecido intersticial, observam-se pequenas hemorragias ge-

ralmente pericapilares. As fibras não se mostram modificadas. Não são encontradas infiltrações inflamatórias.

Pulmões apresentam hiperemia passiva e coleção de exsudato inflamatório supurativo, seroso e fibrinoso no interior dos alvéolos, de modo descontínuo. Em outros alvéolos, existe dilatação e rútura de suas paredes. Os vasos mostram acentuada hiperemia. Na luz dos brônquios, nota-se coleção de exudato inflamatório mucopurulento e em outros alvéolos, há presença de substância homogênea, finamente granulosa e eosinófila.

Baço mostra a cápsula delgada e os seios venosos dilatados e contendo muito sangue, com focos múltiplos hemorrágicos. Observa-se também riqueza acentuada de polimorfonucleares neutrófilos, os quais existem também na espessura do tecido esplênico, onde são encontrados em fórma difusa e nunca formando coleções circunscritas. A pesquisa de parasitos resultou negativa. Nos folículos linfoides observa-se degenerescência hialina discreta e também da parede da arteríola penicilar.

Fígado apresenta discreta infiltração linfocitária nos espaços porta. As células hepáticas mostram o citoplasma granuloso e de modo muito discreto, aspecto vacuolisado (tumefação turva). Não se encontram parasitos nas suas células fagocitárias. Sinusoides hepáticos fortemente dilatados e com abundante conteudo sanguíneo.

Rins: vasos fortemente túrgidos. Os túbulos contornados, contém substâncias eosinófila, finamente granulosa. Não há infiltração inflamatória no tecido intersticial. Os glomérulos são túmidos, reduzindo-se muito o espaço subcapsular e apresentam riqueza nuclear pouco aumentada; os capilares mostram pronunciada hiperemia.

Glândulas suprarrenais: observa-se acentuada hiperemia, encontrando-se nas células da zona fasciculada aspecto pouco pronunciado de vacuolização do citoplasma. Ocacionalmente observam-se raros pequenos focos de hemorragia.

Ovário mostra ovocitos em fases variadas de evolução e corpos amarelos fibrosados.

Útero apresenta acentuada hiperemia. Endométrio em fase intermenstrual.

Na bexiga se observa infiltração de células inflamatórias, principalmente no cório.

Em alguns cortes de intestino delgado, provavelmente nos correspondente à porção terminal do íleo, onde se encontraram placas de Peyer túmidas e com

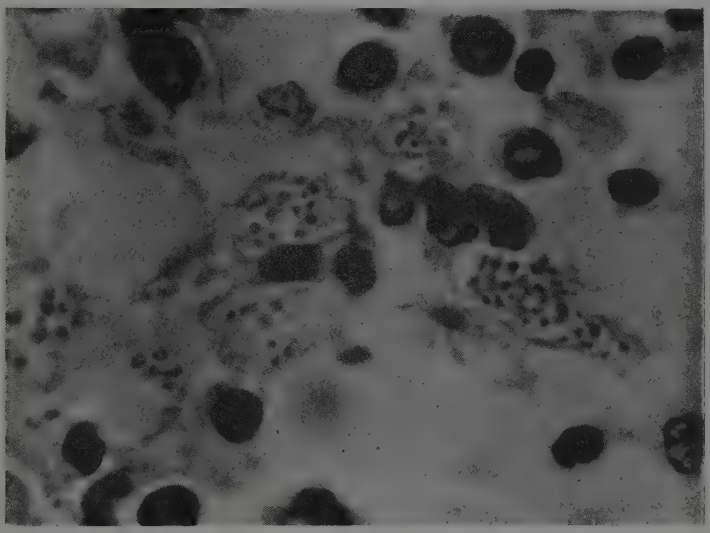


Fig. 1 — Corte de intestino delgado. Observam-se numerosos aglomerados de Histoplasma e a presença de elementos inflamatórios. X 1.700.

(Foto de J. Pinto)

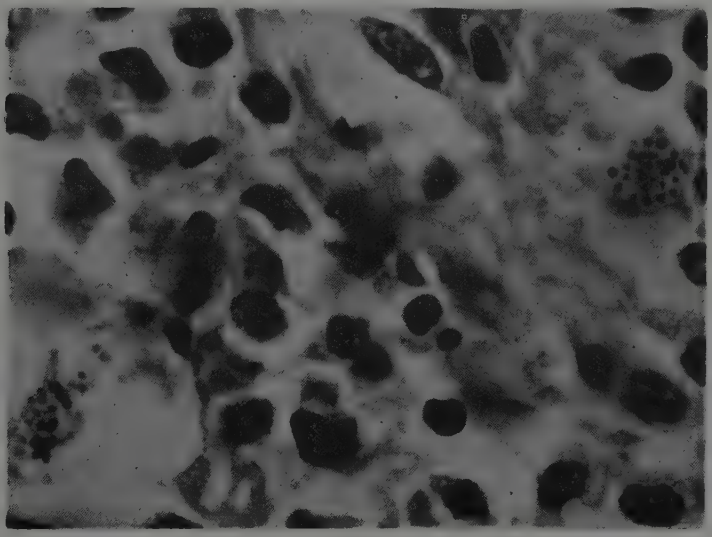


Fig. 2 — Corte de intestino delgado. Além dos elementos inflamatórios, encontram-se dois aglomerados de Histoplasma, nas extremidades da figura. X 1.600.

(Foto de J. Pinto)

formação de escaras, nota-se reação inflamatória pronunciada, comprometendo todas as camadas do intestino. Na mucosa há destruição descontínua do epitélio e infiltração linfocitária e de células fagocitárias. Nestas encontram-se múltiplos pequenos corpúsculos arredondados, constituidos por uma parte central mais densa corada pela hematoxilina, envolta por membrana de duplo contôrno. Muito frequentemente tais corpúsculos se encontram reunidos, formando aglomerados constituidos por um número variavel de elementos, aproximadamente 20 a 50. Êsses aglomerados encontram-se no interior de elementos destituidos de estrutura nuclear, parecendo envolvidos por tênue membrana. Tais formações encontram-se em grande número no cório e na submucosa. Na túnica muscular a infiltração inflamatória é assás discreta, contudo, ocasionalmente encontram-se alguns macrófagos contendo raros corpúsculos parasitários. Sob a serosa a reação inflamatórias é das mais intensas e aí, ao lado de linfócitos e plasmócitos, predominam elementos celulares volumosos, de citoplasma espumoso, contendo em pequeno número, os corpúsculos parasitários referidos. A hiperplasia de tecido conjuntivo é pouco pronunciada e as suas fibras, bem como as da camada muscular, encontram-se dissociadas por edema. Os vasos mostram polimorfonucleares neutrófilos.

Nos cortes de sistema nervoso central, as lesões inflamatórias adquirem o seu maior desenvolvimento, comprometendo extensamente as lepto-meninges. Conforme se acentuou ao exame macroscópico, os espaços sub-aracnóides se encontram infiltrados de modo abundante por exudato fibrino-purulento, associado em certas regiões e em menor quantidade à hemorragia. Êste mesmo exudato infiltra-se através os sulcos das circunvoluções de modo a ser encontrado, particularmente, no cerebelo, em zonas profundas, e invadindo igualmente, por continuidade, principalmente através as bainhas vasculares, as porções superficiais da cortex. Além do exudato fibrino-purulento, encontram-se macrófagos também em quantidade elevada. Quer no interior de macrófagos quer nos polimorfonucleares neutrófilos encontram-se corpúsculos arredondados, com as mesmas caracteristicas morfológicas dos que foram referidos nas lesões do intestino. Tais corpúsculos são igualmente encontrados, embora raramente, livres entre os elementos do exudato. Focos de reação inflamatória encontram-se em plena espessura do tecido nervoso (cérebro) caracterizados por infiltração de células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos) nos espaços perivasculares, observando-se no citoplasma de raros macrófago, corpúsculos parasitários em pequeno número. Afora estas lesões, encontram-se os vasos fortemente túrgidos.

Após o exame microscópico, poude ser firmado o seguinte diagnóstico anatomo-patológico :

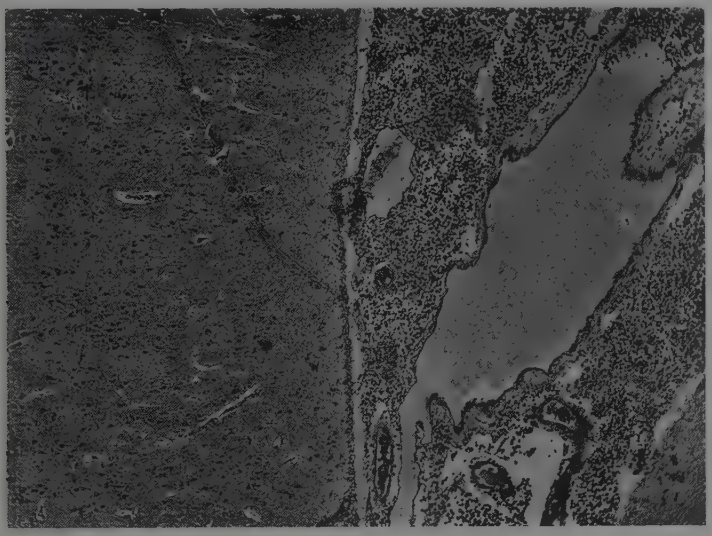


Fig. 3 — Corte de cérebro. Nota-se ao nivel das meninges a intensa reação inflamatória, com a formação de abundante exsudato inflamatório supurativo.

(Foto de J. Pinto)

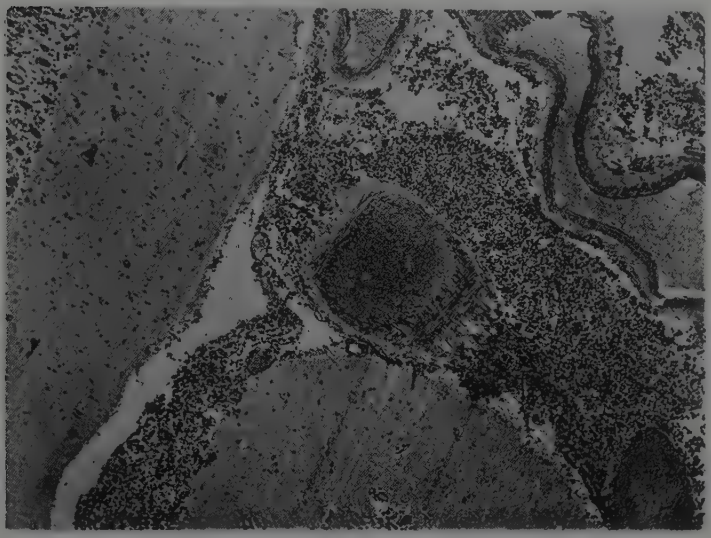


Fig. 4 — Corte de cerebelo, apresentando aspecto semelhante ao da figura anterior.

(Foto de J. Pinto)

Histoplasmose (lesões no intestino delgado e no sistema nervoso central). Esplenite aguda. Broncopneumonia. Edema, hiperemia passiva e enfisema dos pulmões. Hiperemia e tumefação turva do fígado. Hiperemia do miocárdio, dos rins e suprarrenais. Colecistite crônica calculosa.

CONCLUSÃO

A análise dos casos de histoplasmose e particularmente das lesões observadas no homem e nos animais, permite estabelecer, reconhecendo as noções geralmente admitidas até agora, que existe íntima relação entre a presença do parasito e os elementos do S.R.H. Essa afinidade justifica a existência habitual, senão obrigatória, dos parasitos no interior dos elementos fagocitários dos tecidos e por tal motivo, deve-se conceber porque a histoplasmose está incluida no grupo dos processos reativos e infectuosos daquele sistema, ou melhor, se considere uma reticulose reativa-infectuosa.

A lesão conseqüente à ação dos parasitos nos tecidos, constitui processo inflamatório característico, ao qual a presença do agente etiológico confere feição peculiar ou específica. Daí a importância do exame histológico para a segurança do diagnóstico. Os elementos que tomam parte na reação inflamatória (leucócitos, linfócitos, células plasmáticas e histiócitos) associados ou não à necrose em grau variavel de intensidade, freqüentemente adquirem arquitetura granulomatosa, que mereceu de PERRÍN & BÁEZ, a designação de "histoplasmona".

Até agora teem sido observadas as lesões ora acometendo apenas determinada estrutura, ora encontradas de modo generalizado. De tal sorte, é possível considerar diferentes formas da doença. Em alguns casos, há comprometimento de grande número de orgãos, distribuindo-se as lesões como em certas formas de blastomicose, podendo-se chamar de histoplasmose sistêmica; em outros, as lesões existem apenas em algumas vísceras (fórma visceral) e ainda em outros, as lesões principais encontram-se nas mucosas e pele (fórma tegumentar).

Não se conhece ainda, o habitat do agente etiológico, nem o modo ou via pelo qual se infecta o homem. De acôrdo com a predominância da incidência das lesões, é possível considerar como as mais importantes, as infecções através os aparelhos respiratório e digestivo. Em 38 casos necropsiados, verificam-se lesões pulmonares em 21 (55,3%) e intestinais em 17 (44,7%). Maior incidência só é encontrada nos gânglios linfáticos, fígado e baço, órgãos que habitualmente são atingindos pelas infecções secundárias. Caberia portanto aquí, o mesmo conceito admitido para outros estado infectuosos, tal a tuber-

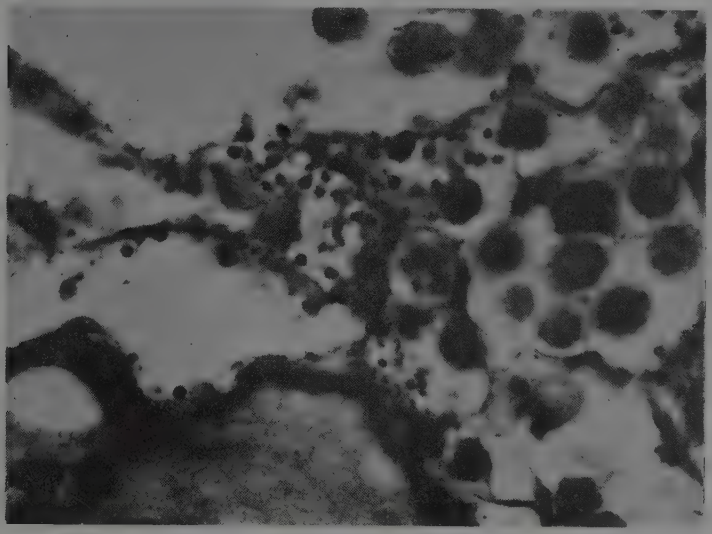


Fig. 5 — Corte de cérebro. Observa-se em forte aumento, a presença do Histoplasma livremente e no interior de fagócitos pertencentes ao exsudato inflamatório.

(Foto de J. Pinto)

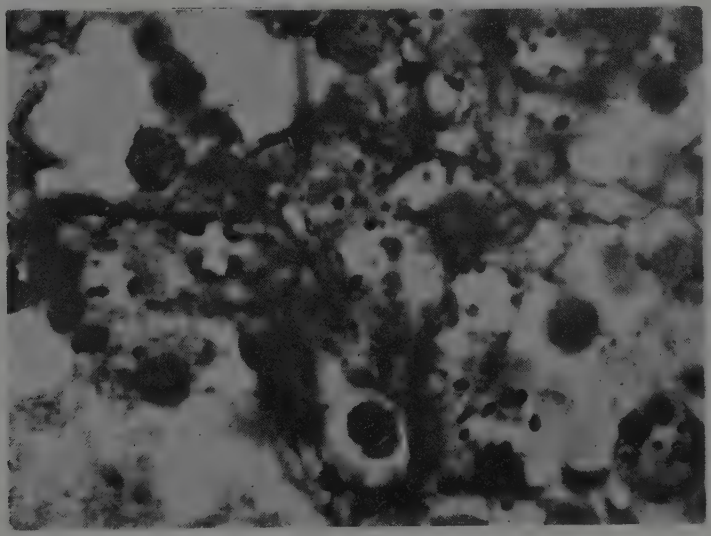


Fig. 6 — Corte de cerebelo. Encontram-se numerosos parasitos no interior de elementos fagocitários do exsudato.

(Foto de J. Pinto)

culose, em que a generalização das lesões está na dependência de um fóco preexistente, de onde poderão originar-se as metástases a outras estruturas.

E' de estranhar-se que existindo tão grande afinidade entre o parasito e os elementos do S.R.H., não se tenha encontrado, no caso que observamos, o parasitismo das células de KUPFFER, enquanto nos casos relatados, é regra encontrar-se lesado o fígado.

E' portanto perfeitamente possível, que alguns casos possam escapar à observação, tomando-se para exame, fragmentos daquela glândula apenas.

Bastante curiosa é a existência da doença em crianças com poucos meses de vida e numa incidência que não pode deixar de ser considerada nos seus justos termos. A incidência da doença em indivíduos com menos de um ano, em cerca de 13%, pode significar que a infecção se dê nos primeiros meses de vida e, pela sua evolução lenta e tolerância do organismo, sòmente na idade mais avançada é que vai demonstrar a sua presença através o aparecimento dos primeiros sintomas.

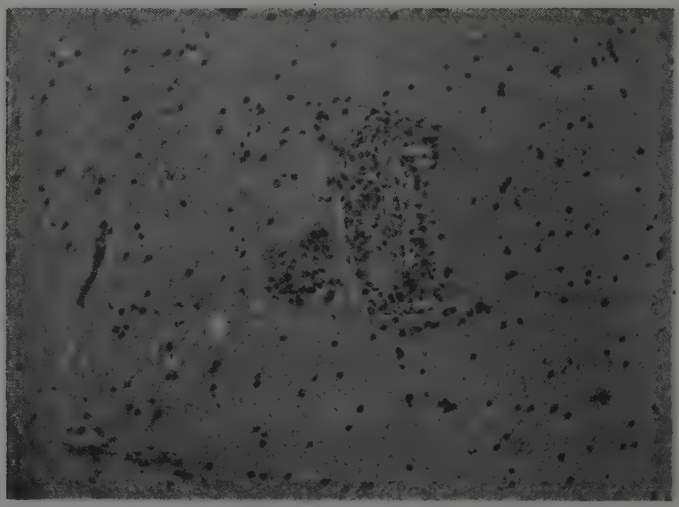


Fig. 7 — Corte de cérebro. Em torno de algumas estruturas vasculares, encontram-se numerosos elementos inflamatórios. No interior de alguns deles, observa-se a presença do Histoplasma

(Foto de J. Pinto)

Pouco temos encontrado em referência às lesões da histoplasmose no sistema nervoso central e meninges, tal como pudemos verificar. Infelizmente não temos elementos para avaliar a sua importância e freqüência, pois nos casos relatados, de modo geral, o exame daqueles orgãos não tem sido realizado, ou o é incorretamente.

Deixo aquí consignados os meus mais sinceros agradecimentos ao Professor A. Penna de Azevedo. Ao fotomicrógrafo J. Pinto, o meu muito obrigado.

CONCLUSION

The analysis of the cases of histoplasmosis, on the strength of our present knowledge, and particularly of the changes found in man and animals, allows to establish that there is a close relationship between the presence of the parasite and the elements of the R.H.S. This affinity justifies the habitual, perhaps obligatory, existence of the parasite within the fagocytal elements of the tissues; thence the conceit why histoplasmosis has been included in the group of the reactive and infectious processus of that system, or better why it is considered as a reactive-infectious reticulosis.

The change subsequent to the action of the parasite on the tissues constitutes a characteristic inflammatory processus to which the presence of the etiologic agent lends a peculiar or specific feature. Thence the importance of a histologic examination for the reliableness of the diagnosis. The elements which have their part in the inflammatory reaction (leukocytes, lymphocytes, plasma cells, histiocytes), associated or not with necrosis of variable intensity, often acquire a granulomatous architecture which deserved the denomination of "histoplasmona" given by Perrin & Báez.

Up to date, the changes have been found, now affecting only one determinate structure, now as a generalized affection, so that we may consider several forms of the disease. In some cases, a great number of organs is affected, the changes presenting the same distribution as in certain forms of blastomicosis, which form may be called systemic histoplasmosis; in other cases, changes only are present in some viscera (visceral form), and in some more, the main changes are found on mucosae or the skin (tegumental form).

The habitat of the etiologic agent is not known as yet, neither the way of infection in man. According to the predominant incidence of the changes we may consider as the most important the infections through the respiratory and digestive apparatus. In 38 post mortem examinations changes are seen of the lungs in 21 (55.3%) and of the intestine in 17 (44.7%). A greater incidence is found only in lymph nodes, liver and spleen which organs are habitually attained by secondary infections. Here, therefore, we must admit the same conceit admitted for other infectious states, such as tuberculosis in which the generalization of the changes depends on a preexistent focus, wherefrom metastases can spread over other structures.

It is strange that, in spite of such a great affinity between the parasite and the elements of the R.H.S., we in our cases found no parasitism of the Kupffer cells, whereas in the cases reported the liver, as rule, is found to be affected. It is therefore quite possible that in some cases the changes may elude our observation when only fragments of that gland undergo examination.

Curious enough is the existence of the disease in children a few months old and with an incidence which must not be left unappreciated in its proper terms. The incidence of the disease in individuals less than one year old, about 13%, may suggest that the infection occurred in the first months of life and, thanks to its slow evolution and to the tolerance of the organism, only on a later age exhibits its presence through the appearance of the first symptoms.

In the literature we have found very little concerning histoplasmosis changes of the central nervous system and meninges, such as we were enabled to observe. Unfortunately, we have no elements in order to estimate their importance and frequency, because in the cases reported the examination of those organs, generally speaking, was not made at all or it was incorrectly.

LITERATURA CITADA

1. Agress, H. & Gray, S. H.
1939. Histoplasmosis and Reticulo-endothelial Hiperplasia. Amer. J. Dis. Child., 57 : 573-589.

2. Almeida, Floriano de & Lacaz, C.
1939. Cogumelo do gênero Histoplasma isolado de lesões de cromomicose. Associação de fungus nas lesões. Folia clin. et biol., 11 : 65-69.

3. Amolsch, A. L. & Wax, J. H.
1939. Histoplasmosis in Infancy (Report of a Case). Amer. J. Path., 15 : 477-482.

4. Anderson, W. A. D., Michelson, I. D. & Dunn, T. M.
1941. Histoplasmosis (Darling); Review with Particular Reference to its Incidence in Michigan. Detroit M. News, Educ. Issue, 32 : 45.

5. Anderson, W. A. D., Michelson, I. D. & Dunn, T. M.
1941. Histoplasmosis in Infancy, Report of a Case. Amer. J. Clin. Path. 11 : 344-355.

6. Broders, A. C., Dochat, G. R., Herrel, W. E., & Vaughn, L. D.
1942. Histoplasmosis Producing Vegetative Endocarditis. Review of Literature, with Report of a Case. J. Amer. Med. Assoc., 122 (8) : 489-492.

7. Brown, A. E., Havens, F. Z. & Magath, T. B.
1940. Histoplasmosis, Case. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 15 : 812.

8. Brumpt, E.
1936. Précis de Parasitologie. 5.ª Ed. pág. 1842-1846.

9. Clemens, H. H. & Barnes, M. L.
1940. Histoplasmosis of Darling, Case.
Southern Med. J., 33 : 11. Citado por Meleney.

10. Chumrine, R. M. & Kessel, J. R.
1931. Histoplasmosis (Darling) Without Splenomegaly. Amer. J. Trop. Med., 11 : 435-449.

11. Darling, S. T.
1906. A Protozoon General Infection Producing Pseudotubercles in the Lungs and Focal Necrosis in the Liver, Spleen and Lymph Nodes.
J. Amer. Med. Assoc., 46 : 1283-1285.

12. Darling, S. T.
1908. Histoplasmosis: A Fatal Infections Disease Resembling Kala-Azar Found Among the Natives of Tropical America. Arch. Int. Med., 2 : 107-123.

13. Darling, S. T.
1909. The Morfology of the Parasite (Histoplasma capsulatum) and the Lesions of Histoplasmosis, A Fatal Disease of Tropical America.
J. Exp. Med., 11 : 515-531.

14. Dean Jr., L. W.
1942. Histoplasmosis of the Larinx.
Arch. of Otolaryngology, 36 : 390-392.

15. De Mongreun, W. A.
1934. The Cultivation and Cultural Characteristics of Darling's Histoplasma capsulatum. Amer. J. Trop. Med. 14 : 93-125.

16. De Mongreun, W. A.
1939. Dog as Natural Host for H. Capsulatum, Report of a Case of Histoplasmosis in This Animal. Amer. J. Trop. Med., 19 : 565.

17. Dodd, K. & Tompkins, E. H.
1934. A case of Histoplasmosis of Darling in an Infant. Amer. J. Trop. Med. 14 : 127-133.

18. Fonseca Filho, Olympio da
1943. Parasitologia médica. Tomo I. Pág. 684-689.

19. Gunter, W. A. & Lafferty, C.
1940. Histoplasmosis of Darling, Case. J. Med. Assoc. Alabana, 9 : 337. Citado por Meleney.

20. Hansmann, G. H. & Schenken, J. R.
1934. A unique infection in man caused by a new Yeastlike organism, a pathogenic member of the genus Sepedonium. Amer. J. Path., 10 : 731.

21. Henderson, R. G., Pinkerton, H. & Moore, L. T.
1942. Histoplasma capsulatum as a Cause of Chronic Ulcerative Enteritis. J. Amer. Med. Assoc., 118 : 885-889.

22. Hild, J. R.
1942. Histoplasmosis in Infancy. Amer. J. Dis. Child. 63 : 131-139.

23. Howell Jr., Arden
1939. Studies on Histoplasma capsulatum and Similar Form Species. Mycologia, 31 : 191.

24. Humphrey, Arthur A.
1940. Reticuloendothelial Cytomycosis (Histoplasmosis of Darling). Arch. Int. Med. 65 : 902-918.

25. Meleney, H. E.
1940. Histoplasmosis (Reticulo-Endothelial Cytomycosis) : A Review. Amer. J. Trop. Med., 20: 603.

26. Meleney, H. E.
1941. Pulmonary Histoplasmosis, Report of Two Cases. Amer. Rev. Tuberc., 44 : 240.

27. Moore, Morris
1941. Histoplasma capsulatum : its cultivation on the chorio-Allantoic membrane of the developing chick and resultant lesions. Amer. J. Trop. Med., 21 : 627.

28. Müller, H.
1932. Histoplasmosis in East Java. Geneesk. v. Nederl-India, 72 (14) : 889-895.

29. Negroni, Pablo.
1940. Estudio Micológico del primer caso sud-americano de histoplasmosis. Rev. d. Inst. Bact. Buenos Ayres, 9 : 239-294.

30. Palmer, A. E., Amolsch, A. L. & Shaffer, L. W.
1942. Histoplasmosis With Mucocutaneous Manifestations. Report of a Case. Arch. Dermat. & Syph., 45 (6) : 912.

31. Parsons, R. J.
1941. The histopathology of histoplasmosis in man.
Proc. Amer. Assoc., Path. and Bact., Amer. J. Path., 17 : 582-584.

32. Perrín, T. G. & Báez, M. M.
1943. Nota sobre el primer caso de histoplasmosis en Mexico. Rev. del Inst. de Salub. y Enf. Trop., 4 (1) : 79-87.

33. Phelps, B. M. & Mallory, F. B.
1926. Toxic Cirrhosis and Primary Liver Cell Carcinoma Complicated by Histoplasmosis of the Lung. United Fruit Co. 15th. Annual Report. Med. Dept., pp. 115-122. Citado por Meleney (1940).

34. Reid, J. D., Scherer, J. H. & Irving, H.
1940. Sistemic Histoplasmosis in U. S. Science, 91 : 264.

35. Reid, J. D., Scherer, J. H., Herbut, P. A. & Irving, H.
1942. Sistemic Histoplasmosis. J. Lab. & Clin. Med., 27 : 419-434.

36. Rhodes, P. H., Conant, N. F., Durham, N. C. & Glesne, L. R. B.
1941. Histoplasmosis. Report of Case in an Infant 3 Months of Age. J. Pediatr., 18 (2) : 235-241.

37. Rocha Lima, H.
1912. Beitrag zur Kenntniss der Blastomykosen. Lymphangitis epizootica und Histoplasmosis.
Zbl. Exper. Zellforsch., 17 : 360-411.

38. Scott, E. P.
1941. Histoplasmosis ; Case in Infant of 15 Months of Age. J. Pediatr. 19 : 668.

39. Shaffer, F. J., Shaul, J. F. & Mitchel, R. H.
1939. Histoplasmosis of Darling; Fourth Case to be Reported in U. S. J. Amer. Med. Assoc., 113 : 484-488.

40. Simson, F. W. & Barnetson, J.
1942. Histoplasmosis; Report of a Case.
J. Path. & Bact. 54 (3) : 299.

41. Strong, Richard P. A.
1906. A Study of Some Tropical Ulcerations of the Skin with Particular Reference to Their Etiology. Phill. J. Sci., 1 (1) : 91-116.

42. Van Pernis, P. A., Benson, M. E. & Holinger, P. H.
1941. Specific Cutaneous Reactions with Histoplasmosis. Preliminary Report of Another Case. J. Amer. Med. Assoc. 117 (6) : 436.

43. Villela, Eudoro & Pará, Madureira.
1941. Histoplasmose em criança no Estado de Minas Gerais. Rev. Brasil. Biol., 1 (4) : 449-456.

44. Wade, H. W.
1926. Report to Culion Medical Society.
Citado por Meleney (1940).

45. Watson, J. C. & Riley, W. A.
1926. A Case of Darling's Histoplasmosis Originating in Minnesota. Arch. Path., 1 : 662-667.

46. Watson, J. C.
1928. The Pathology of Histoplasmosis (Darling) with Special Reference to the Origin of the Phagocitic Cells. Folia Hematologica, 37 : VIII-XII, 70-93.

47. Watson, J. C. & Riley, W. A.
1926. Histoplasmosis of Darling with report of a case originating in Minnesota. Amer. J. Trop. Med., 6 : 271.

48. Williams, R. H. & Cromartie, W. J.
1940. Histoplasmosis : Report of a Case. Ann. Int. Med., 13 : 2166-2171.

49. Wilson, R. & Duncan, J. T.
1942. Histoplasmosis of Darling. Report of a Case, Mycological Note. Lancet, 1 (8) : 224-227.

50. Wrighg, R. B. & Hachtel, F. W.
1941. Histoplasmosis of Darling. Report of a Case. Ann. Int. Med., 15 : 309-319.

Doença de Chagas

por

Emmanuel Dias [1] Francisco S. Laranja [2] e Genard Nobrega [3]

1 — Sinonimia — *Esquizotripanose. Moléstia de Chagas. Tripanosomose americana. Doença do Barbeiro.*

2 — Definição — E' uma infecção de carácter endêmico, de evolução geralmente crônica, transmitida por hemípteros reduvídeos hematófagos e causada por um hemoflagelado da família *Trypanosomidae*, o *Schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909.

3 — Descoberta da doença — Foi no interior de Minas Gerais (Brasil) que Carlos Chagas iniciou, em 1907, as geniais pesquisas que lhe consagraram o nome. Assistente do Instituto de Manguinhos, foi comissionado pelo seu diretor e mestre, Dr. Oswaldo Cruz, para conduzir uma campanha contra o impaludismo no vale do Rio das Velhas, visando salvaguardar a vida dos operários que venciam os sertões mineiros extendendo os trilhos da Estrada de Ferro Central do Brasil em busca de Pirapora, nas margens do rio São Francisco.

Chagas foi ali surpreendido pela existência de um grande inseto, conhecido pelo nome vulgar de *barbeiro*, que vivia nas palhoças da região, onde era abundantíssimo. Estudando a biologia do estranho inseto, verificou desde logo sua voracidade como sugador de sangue humano, a sua estrita adaptação ao domicílio e os seus hábitos noturnos. Neste hematófago — o *Panstrongylus megistus* (Burm, 1835), então *Conorrhinus megistus* — descobriu um novo tripanosomídeo ao qual denominou primeiramente *Trypanosoma cruzi* em honra a Oswaldo Cruz (1), e em seguida, "pelo modo de evolver todo particular dêste protozoário" (2), *Schizotrypanum cruzi.*

Eis como, na linguagem singela dos grandes homens, narra Carlos Chagas o seu grande achado :

---

* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.

(1) Chefe da Secção de Inquéritos da Divisão de Endemias do Instituto Oswaldo Cruz.

(2) Cardiologista do Instituto dos Industriários. Assistente do Serviço de Cardiologia da Santa Casa do Rio de Janeiro (Serviço do Prof. E. Magalhães Gomes).

(3) Médico do Hospital Evandro Chagas, Divisão de Endemias do Instituto Oswaldo Cruz.

"Examinando o conteúdo do intestino posterior de exemplares de conorrinos, colhidos em Minas Gerais, no interior de habitações humanas, verificámos ali a presença de numerosos flagelados com os caracteres morfológicos de critídias. Enviámos, então, hematófagos para o Instituto e, aí, o nosso diretor, Dr. Oswaldo Cruz, tentou infectar um macaco da espécie *Callithrix penicillata*, fazendo-o picar por diversos exemplares do hemíptero. Decorridos 20 ou 30 dias, após a picada, foram encontrados no sangue periférico daquele macaco tripanosomas em grande número, de morfologia inteiramente diversa da de qualquer das espécies conhecidas do gênero *Trypanosoma*. Iniciámos, então, o estudo do flagelado, conseguindo, desde logo, infectar por inoculação diversos animais de laboratório, cobaias, cães, coelhos e outros macacos" (2, pág. 160).

Verificada a ação patogênica do novo protozoário, prosseguiu Chagas as suas pesquisas no laboratório e na natureza :

"Depois de haver estudado o duplo ciclo evolutivo do flagelado nos animais de laboratório e no inseto transmissor, e ignorando qual fôsse o hospedeiro habitual do parasito, quizemos realizar novas pesquisas na zona onde havíamos encontrado os *conorrhini* infetados, no intuito de esclarecer, se possível, aquela incógnita. Foi de grande êxito neste ponto o resultado a que chegámos, visto termos verificado ser o flagelado parasito do homem, agente etiológico de entidade mórbida bem caracterizada. Nem foi o fato, para nós, grande surpresa, porquanto, considerando os hábitos do hematófago, que só habita os domicílios humanos, e nutre-se, de preferência, de sangue do homem, era bem de admitir, de acôrdo ainda com a teoria filogenética dos hemoflagelados, pudesse o parasito em questão infetar a espécie humana.

E foi racionando dêste modo que empreendemos exames de sangue sistemáticos nos indivíduos domiciliados nas casas onde encontrámos *barbeiros;* procedêmos ainda neles a pesquisas semióticas demoradas, a fim de verificar a existência de elementos mórbidos característicos de tripanosomíases. Examinámos, também, o sangue de animais domésticos que pernoitavam nas habitações humanas. Desde logo verificámos a existência de tripanosómida no sangue de um gato." (2, pág. 161-162).

O fato culminante da descoberta, o encontro do *Schizotrypanum cruzi* no sangue humano, é-nos assim relatado em primeira mão :

"Foi do modo seguinte que verificámos a infecção do homem pelo flagelado : Em diversas habitações humanas, onde existiam *barbeiros*, em cujo intestino encontrámos abundantes formas de critídia, fizemos uma primeira vez exames de sangue, mais demorados nos doentes com a sintomatologia refe-

rida. Nesta primeira pesquisa, cumpre observar, limitámo-nos a examinar, de cada doente, uma gota de sangue entre lâmina e lamínula, o que, de alguma forma, justifica o resultado negativo a que chegámos. Quatro dias depois, porém, chamados para medicar uma criança em estado grave, criança cujo sangue havíamos também examinado, verificámos, em pesquisas no estado vivo, a presença de flagelados no sangue periférico. Corando preparados de sangue pelo método de Giemsa, concluímos ser o flagelado observado tripanosómida, de morfologia inteiramente idêntica à do *Schizotrypanum cruzi*, cuja biologia estudávamos no laboratório, em animais inicialmente infectados por exemplares de *conorrhini*, provenientes da mesma zona onde fazíamos as atuais pesquisas." (2, pág. 163).

Descoberta a nova infecção, passou Chagas a investigá-la sob os mais variados aspectos, e o fez com tanta maestría que não há exemplo de outra entidade mórbida tão profundamente estudada por um único cientista, como o foi, pelo seu próprio descobridor, a hoje universalmente denominada *doença de Chagas*.

No histórico remoto dêste belo capítulo da medicina tropical, legítimo orgulho da ciência brasileira, recordaremos três outros nomes, de saudosa memória, da escola de Manguinhos: Gaspar Vianna, que no coração humano dsecobriu as formas de multiplicação do parasito e estudou a anatomia patológica da doença; Arthur Neiva, que deu grande desenvolvimento ao estudo dos hematófagos, cujo papel importantíssimo acabava de ser demonstrado; e Ezequiel Dias, autor de trabalho clássico sôbre os aspectos hematológicos da esquizotripanose.

4 — Distribuição Geográfica — A doença de Chagas é uma endemia genuinamente americana, ou melhor, sul-americana, sendo a sua incidência condicionada pela maior ou menor abundância dos triatomas adaptados ao domicílio.

A infecção do homem já foi comprovada em todos os países da América do Sul, com exceção das Guianas Holandesa e Inglesa. Em Centro América, foi verificada na República do Salvador, em Guatemala e Costa Rica. Na América do Norte, existe no México e é provável que ocorra no sul dos Estados Unidos, onde há triatomas portadores de *Schizotrypanum* infectante para o homem. (3)

Posto que limitada até o prèsente ao continente americano, para CÉSAR PINTO (4) "seguramente a doença descoberta por Carlos Chagas será registrada nas regiões da África Tropical, de onde Arthur Neiva descreveu espécies novas de triatomídeos, cujo distribuição abrange também a Índia, a Indo-China Francesa e os Esados Malaios".

Nas Índias Holandesas foi determinada a infecção de macacos (*Macacus cynomolgus*) por um *Schizotrypanum* patogênico hoje tido como o próprio *Schizotrypanum cruzi* (5).

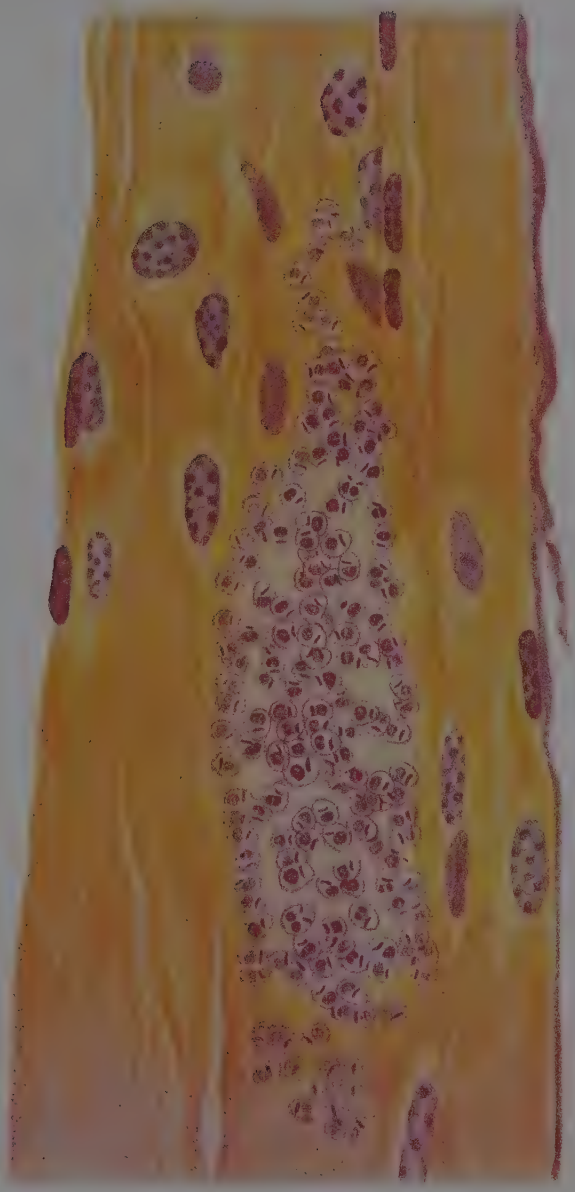
Há um barbeiro cosmopolita, o *Triatoma rubrofasciata*, que transmite um tripanosoma do rato (*T. conorrhini*) no Oriente; recentemente foi encontrado no Brasil, infectado tanto com o *T. conorrhini* (6) como com o *S. cruzi* (7), embora nos demais Continentes seja um vetor provado sòmente do primeiro flagelado.

No Brasil, os Estados que têm contribuido com maior número de casos de doença de Chagas são os de Minas Gerais, Rio Grande do Sul e São Paulo, mas a doença já é conhecida em Goiás, Mato Grosso, Ceará, Bahia, Pernambuco e Paraná, devendo ocorrer em todos os Estados e Territórios nacionais. O país que atualmente conta com maior casuística é a Argentina.

Na literatura latino-americana, que se enriquece dia a dia, já devem estar referidos para mais de 2000 casos, mas esta cifra está muito longe de poder exprimir a verdadeira importância desta grande endemia americana. Basta dizer-se que, em pouco tempo de trabalho organizado pelo Instituto Oswaldo Cruz na pequena cidade de Bambuí (Minas Gerais), mais de 250 casos da infecção foram seguramente diagnosticados, para pensar-se em como não será terrível a realidade no que respeita à sua incidência nas vastíssimas zonas rurais sul-americanas, semeadas de habitações infestadas pelos hematófagos transmissores de *Schizotrypanum cruzi*.

5 — Etiologia e Epidemiologia — *Agente Etiológico* — E' um protozoário da classe *Mastigophora*, família *Trypanosomidae*, havendo discussão quanto ao gênero. Esta questão foi ùltimamente focalizada por Dias (8, 9) e por Hoare (10), parecendo ter ficado bem demonstrada pelo primeiro a manutenção do gênero *Schizotrypanum*, criado por Chagas. Adotaremos, por isso, e de acôrdo com a maioria dos autores modernos, o nome de *Schizotrypanum cruzi* para o parasito, e não o de *Trypanosoma cruzi*. O caráter mais importante dos esquizotrípanos é o da ocorrência de multiplicação intracelular obrigatória sob o aspecto de leishmânia, aliado ao da ausência de divisão da forma de tripanosoma no sangue, fatos êstes não observados na evolução dos verdadeiros tripanosomas no vertebrado; assim, os hemoflagelados possuidores de período leishmaniforme intracelular alternante com uma fase tripaniforme no sangue circulante, merecem colocação num gênero independente, *Schizotrypanum*, intermediário entre *Leishmânia* e *Trypanosoma*.

EVOLUÇÃO INTRACELULAR — Ocorre no interior de células de os mais diversos órgãos e tecidos (elementos do sistema reticulo-endotelial, fibras musculares, etc.), onde o parasito toma a forma de corpúsculos arredondados, sem flagelo e sem membrana ondulante; com bléfaroplasto em bastonete, de dimensões um pouco maiores que os das verdadeiras leishmânias (gênero *Leishmânia*). A multiplicação se dá por divisão binária sucessiva, ocasionalmente por divisão múltipla, não havendo esquizogonia pròpriamente dita. As células parasitadas ficam com o citoplasma completamente invadido pelas leishmânias (Estampa I),



Estampa 1 — Formas de multiplicação do *Schizotrypanum cruzi*.

Corte longitudinal de músculo estriado de cobaia, infecção experimental.

Van Gieson-Curtiss. Aumento 1.363 diâmetros.

Segundo Gaspar Vianna, 1911, (12).

que começam a evoluir pela emissão de flagelo, alongamento do corpo (forma de critídia), arredondamento do bléfaroplasto e migração dêste para a extremidade posterior do micro-organismo, que atinge assim a forma de tripanosoma. Em geral, num mesmo ninho parasitário, a evolução se processa de modo mais ou menos simultâneo (11). Com a ruptura do elemento parasitado, há intensa reação celular (12) e os tripanosomas recém-formados (eventualmente também flagelados imaturos) são libertados e ganham o interior de outras células da região, ou vão colonizar à distância, veiculados pela linfa e pelo sangue, outros territórios orgânicos.

FORMAS DE TRIPANOSOMA — As formas sanguícolas de *S. cruzi* têm morfologia peculiar, caracterizada sobretudo por volumoso bléfaroplasto. O núcleo, ovóide, está colocado mais próximo à extremidade anterior (flagelada) do corpo. A membrana ondulante, pouco pregueada e estreita, é bordejada pelo flagelo aderente, que tem sempre uma porção livre (fig. 51). São de dois tipos extremos, correspondendo um aos tripanosomas jovens, recentemente emergidos dos tecidos, outro aos adultos : os primeiros, as chamadas formas

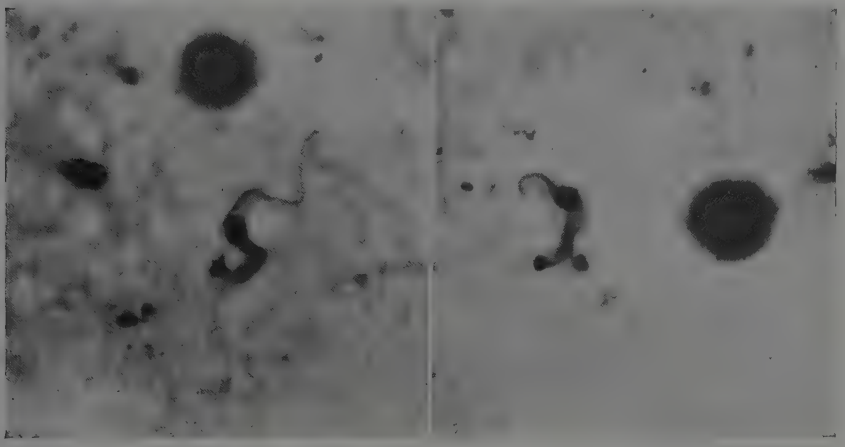


Fig. 1 — Formas sanguícolas do *Schizotrypanum cruzi* no sangue periférico de um caso agudo mortal de Bambuí, vistas em gota espessa.

finas, são delgadas, de núcleo alongado, dotadas de rápido movimento de translação e mais comuns no início da infecção ; os segundos, as formas largas, são de núcleo arredondado movimentam-se constantemente, porém sem quase se deslocarem no campo microscópico.

Medidas tomadas de 450 tripanosomas sanguicolas de amostras de *S. cruzi* isoladas do homem, revelam as seguintes cifras médias (13) :

Comprimento total	17,5 μ
Extremidade posterior ao meio do núcleo.....	6,8 μ
Meio do núcleo à extremidade anterior	4,0 μ
Flagelo livre	6,6 μ

AGENTES TRANSMISSORES — São os triatomas ou barbeiros, insetos da ordem *Hemíptera,* família *Reduviidae* e sub-família *Triatominae.* Dentre os 9

ção do hematófago, de que podem resultar centenas e mesmo milhares de indivíduos, conforme já temos tido ocasião de observar em Minas (cafúas com mais de 2000 barbeiros).

Abrigando-se durante o dia nos interstícios das paredes ou em qualquer outro esconderijo, saem à noite para sugar os moradores que, já habituados às picadas, em geral nem são

Fig. 2 — Exemplo de habitação de pau a pique coberta de capim (cafúa). Grande infestação por triatomas e vários casos de esquizotripanose. (Seg. E. Dias, 80).

por eles despertados. São exercidas de preferência sôbre as partes descobertas do corpo, sobretudo o rosto, durando alguns minutos e sendo repetidas com intervalos de dias. Não obstante, o inseto tem notável capacidade de resistência ao jejum, podendo passar meses sem se alimentar. De regra, defeca durante ou em seguida à refeição, fato êste de grande importância e de que depende a transmissão da doença ao vertebrado.

MODO DE INFECÇÃO DOS TRIATOMAS — Hematófagos estritos, adquirem êles o parasitismo ao sugarem algum animal infetado ou o homem doente. Nenhum papel desempenha na natureza, para a manutenção do protozoário, a sua possível transmissão entre os insetos pelo canibalismo e pela coprofagia, nem a transmissão hereditária, que parece nunca ter lugar. A infecção é de origem sanguínea ([18]), representando como que o resultado de um xenodiagnóstico natural ([19]).

CICLO EVOLUTIVO DO *S. CRUZI* NO TRANSMISSOR — Pode ser dividido em três fases, de acôrdo com a porção do tubo digestivo em que ocorrem os fenômenos evolutivos ([20]).

1) *Fase estomacal.* — Ingeridos juntamente com o sangue do vertebrado infetado, os tripanosomas ganham o estômago do inseto, onde nas primeiras horas começam a sofrer transformações regressivas. Perdem a mobilidade, seu corpo torna-se irregular, arredondado, há aproximação de núcleo e bléfaroplasto. Assumem o aspecto leishmanióide ou passam diretamente à forma de critídia, enquanto alguns permanecem mais ou menos inalterados e outros são lisados pelos processos de digestão. E' uma fase de involução do flagelado, ou de regressão aos tipos morfológicos mais primitivos. 2) *Fase duodenal* — Com a passagem dos parasitos para a 2.ª porção do intestino médio, ou duodeno, tem início esta fase, caracterizada pelo crescimento e multiplicação dos elementos critidiomórficos, formas parasitárias proliferativas por excelência, na cultura artificial como no inseto. Quando êste se infeta sugando sangue rico em tripanosomas, inicia-se a invasão do intestino posterior depois de 6 a 10 dias, conforme o tamanho do barbeiro, começando então 3) a *fase retal*, última e mais importante parte do ciclo evolutivo, que se encerra com a formação dos *tripanosomas metacíclicos* (Brumpt) infetantes para o vertebrado. Com a multiplicação parasitária intensiva, à custa ainda de critídias, fica a superfície interna da ampôla retal recoberta pelos protozoários, que a ela aderem pela extremidade flagelada. Os metacíclicos se formam a partir de critídias de pequenas dimensões, pela migração do bléfaroplasto para perto da extremidade posterior do corpo: são os elementos finais do ciclo, aparentemente não mais se multiplicando nem podendo regredir à fase de critídia. Nas infecções de longa data, são eliminados para o exterior com as dejeções negras e especialmente com as urinas límpidas emitidas pelo barbeiro em seguida à sucção, e que contêm milhares de tripanosomas infetantes (fig. 34). A duração do ciclo evolutivo, desde a ingestão dos tripanosomas

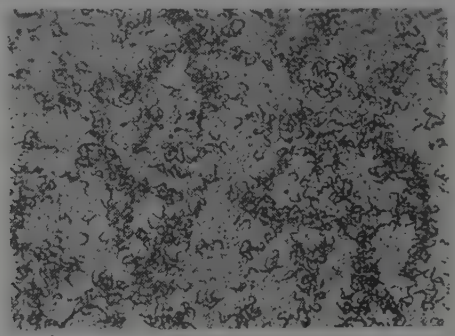


Fig. 3 — Dejeções de *P. megistus* carregadas de tripanosomas metacíclicos de *S. cruzi*. São estas as formas responsáveis pela transmissão contaminativa da infecção, quando caem em contato com as mucosas ou com a pele vulnerável. (Seg. E. Dias).

sanguícolas até à eliminação das primeiras formas metacíclicas, é muito variável segundo diversas condições (tamanho do inseto, quantidade de parasitos no sangue ingerido, etc.), levando entre 1 e 2 semanas na infecção maciça, mas podendo prolongar-se por muito mais tempo após a ingestão de sangue pobremente infetado. Uma vez infetado, geralmente assim se conserva o inseto através das ecdises, até o fim da vida. O ciclo passa-se todo na luz do conduto intestinal, com ocasional invasão dos tubos de Malpighi, não ocorrendo nunca a invasão da cavidade geral nem a das glândulas salivares do hemíptero (20).

Mecanismo de transmissão — O *Schizotrypanum cruzi* é um flagelado de transmissão "contaminativa", isto é, a transmissão ocorre quando há contaminação de lugares vulneráveis do corpo pelas dejeções do inseto carregadas de tripanosomas infetantes.

A transmissão pela própria picada do hemíptero, que raros autores asseguram ter conseguido experimentalmente, deverá ser excepcionalíssima, em vista dos resultados constantemente negativos de numerosas tentativas realizadas em condições rigorosas para evitar a contaminação dos animais pelas dejeções infetantes. Se realmente puder ocorrer, talvez seja devida ao regurgitamento de parasitos do estômago ([20], [21]), pois seguramente não será o resultado de uma evolução cíclica "anterior" do parasito, terminando pela formação de tripanosomas metacíclicos nas glândulas salivares ou no intestino anterior do triatoma.

Entre os animais observa-se também a transmissão quando o inseto infetado é devorado, penetrando os metacíclicos pela mucosa digestiva. Entre vertebrados há a possibilidade da transmissão congênita, da fêmea ao feto, verificada em animais e julgada possível no homem por Chagas; a contaminação por via digestiva, quando um animal sadio devora um animal infetado; a transmissão de mãe a filho pelo leite; e finalmente a contaminação acidental do homem, ao lidar com barbeiros ou animais portadores do flagelado. São êstes, entretanto, mecanismos de exceção, dos quais não depende de modo algum o protozoário para sua manutenção, que está confiada únicamente ao mecanismo de transmissão contaminativa exercido pelo hematófago transmissor intermediário.

Vertebrados sensíveis — Além do homem, muitos animais são sensíveis à ação patogênica do *S. cruzi*. O mico *Callithrix penicillatus*, o cão, a cobaia, o gato e o coelho foram os primeiros a ser infetados experimentalmente por Chagas ([1]). Vários outros animais são receptíveis, apresentando infecção mais ou menos intensa: o rhesus, o camondongo branco, o rato branco, etc. Para fins de diagnóstico ou para o estudo da infecção experimental, os principais são o cão jovem, a cobaia e o camondongo. Os animais de baixa idade são geralmente mais sensíveis às inoculações virulentas. As aves e os animais de sangue frio não são receptíveis.

Reservatórios de virus — Na natureza muitos mamíferos têm sido verificados como sendo portadores naturais de protozoários do gênero *Schizotrypanum;* entretanto, nem por isso devem ser todos desde logo considerados

como reservatórios naturais da endemia humana: para que exerçam êste papel, é necessário, não só que os parasitos que hospedam sejam virulentos, como também que estejam habitualmente ao alcance de hematófagos capazes de neles se infetar e de veicular depois o micróbio ao homem.

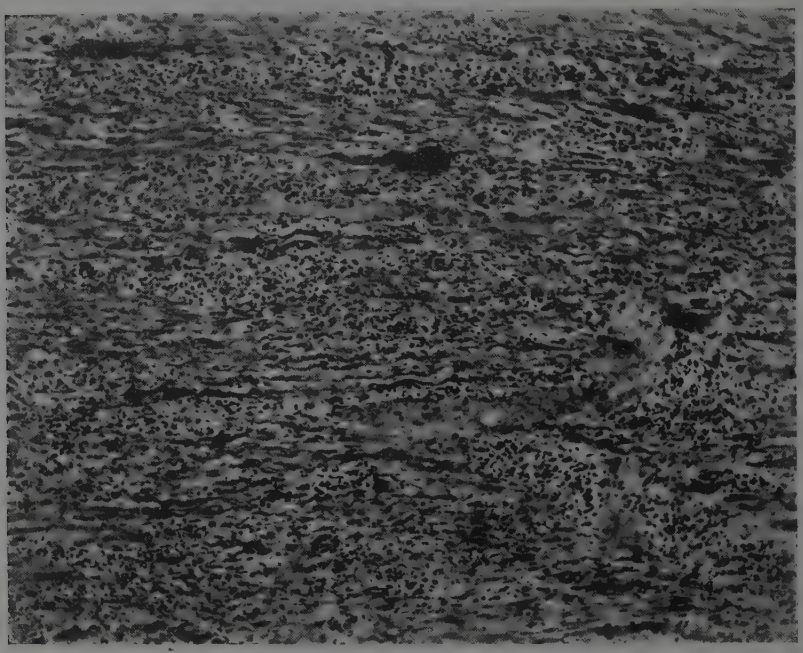


Fig. 4 — *Miocardite aguda.* — Acentuado processo de miocardite aguda em criança.

Com a adaptação cada vez mais estrita de seus principais transmissores à habitação, a esquizotripanose tornou-se uma infecção essencialmente domiciliar. São, portanto, os animais domésticos sensíveis, como o *cão* e o *gato*, os que têm importância epidemiológica de primeira plana, e que são, ao lado do próprio homem, os grandes reservatórios vertebrados de *S. cruzi* na natureza.

Quanto aos reservatórios silvestres, seu papel atual é certamente secundário nos grandes focos de endemia de caráter domiciliar, em certos casos sendo duvidoso ou nulo. Entre os portadores naturais de esquizotripanos contam-se muitas espécies de desdentados (tatús, tamanduás), macacos, marsupiais (gambás, quicas), morcêgos, roedores, canídeos, mustelídeos, etc.

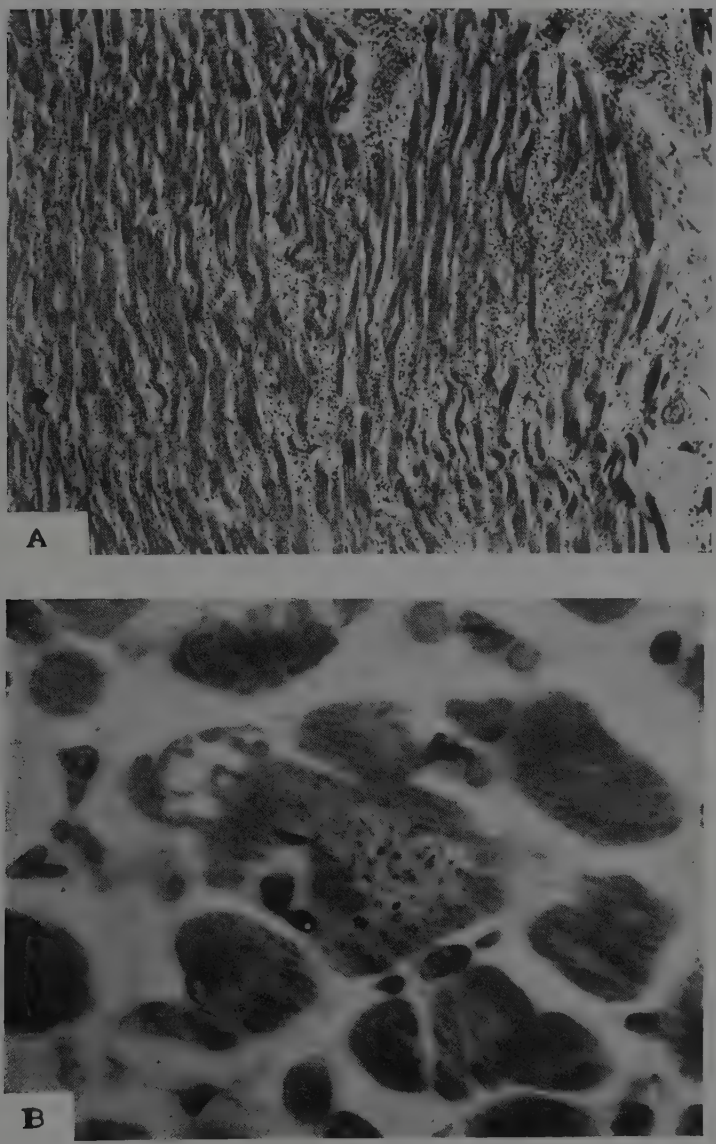


Fig. 5 — Corte do miocárdio. — Em *A* observa-se pronunciado processo de miocardite com abundante infiltração de células inflamatórias. Em *B* reconhecem-se parasitos (S. cruzi) no interior de uma fibra em corte transversal, em tôrno da qual não há reação celular.

Outros fatores epidemiológicos — A *habitação* é um fator básico na epidemiologia da doença de Chagas, dela dependendo, em grande parte, o grau de contacto do homem com os hematófagos transmissores, cujas principais espécies se tornaram estritamente domiciliares. A cafúa proporciona condições ideais para a manutenção do agente patogênico, que nela encontra reunidos vetores intermediários e vertebrados sensíveis.

A *idade* não tem grande importância, sendo receptíveis crianças, adultos e velhos. A maior incidência da infecção aguda nas idades mais baixas não se deve a uma maior receptividade, mas às condições de contaminação a que estão sujeitos desde o nascer os moradores das cafúas infestadas. Também a *raça*, a *côr*, o *sexo* e causas predisponentes diversas não têm influência demonstrada.

Quanto à *estação*, há nítida influência estacional, ocorrendo maior número de casos nos meses mais quentes do ano, devido provàvelmente à maior voracidade dos triatomas durante os mesmos, sendo essas variações estacionais mais evidentes nos países de clima frio.

6 — Patogenia — Evolução geral de infecção — Uma vez realizada a contaminação do indivíduo pelas dejeções infetadas do barbeiro, tem lugar a penetração ativa dos tripanosomas metacíclicos, a qual se dá fàcilmente através das mucosas íntegras e das soluções de continuidade do revestimento cutâneo. Ocorre, então, a primeira fase da infecção, representada pela multiplicação dos parasitos no interior das células do local, que são de preferência elementos do sistema retículo-histiocitário ([20], [22]). Aí se cumpre a evolução parasitária descrita, cujo ciclo inicial termina ao cabo de 5 dias pela ruptura de células infetadas e libertação dos primeiros tripanosomas sanguícolas que, disseminados pela linfa e pelo sangue, ganham outros territórios, onde repetem a mesma evolução. A porta de entrada da infecção encontra freqüentemente expressão clínica na "conjuntivite esquizotripanósica unilateral" de Romaña e no "chagoma de inoculação" de Mazza, segundo tenha ocorrido a contaminação ocular ou cutânea.

Da maior importância patogênica são as localizações parasitárias nos vários órgãos e tecidos do corpo, entre os quais são dignos de maior destaque o coração e o sistema nervoso central. Os órgãos hemolinfopoiéticos, o tecido conjuntivo frouxo e a musculatura estriada constituem outras importantes sedes de invasão pelas formas de multiplicação do protozoário, que assim fazem aumentar progressivamente o número de parasitos no organismo.

Em casos excepcionais êsse aumento é continuado e determina a morte em curto prazo. A regra, porém, é a de que o número de parasitos no sangue

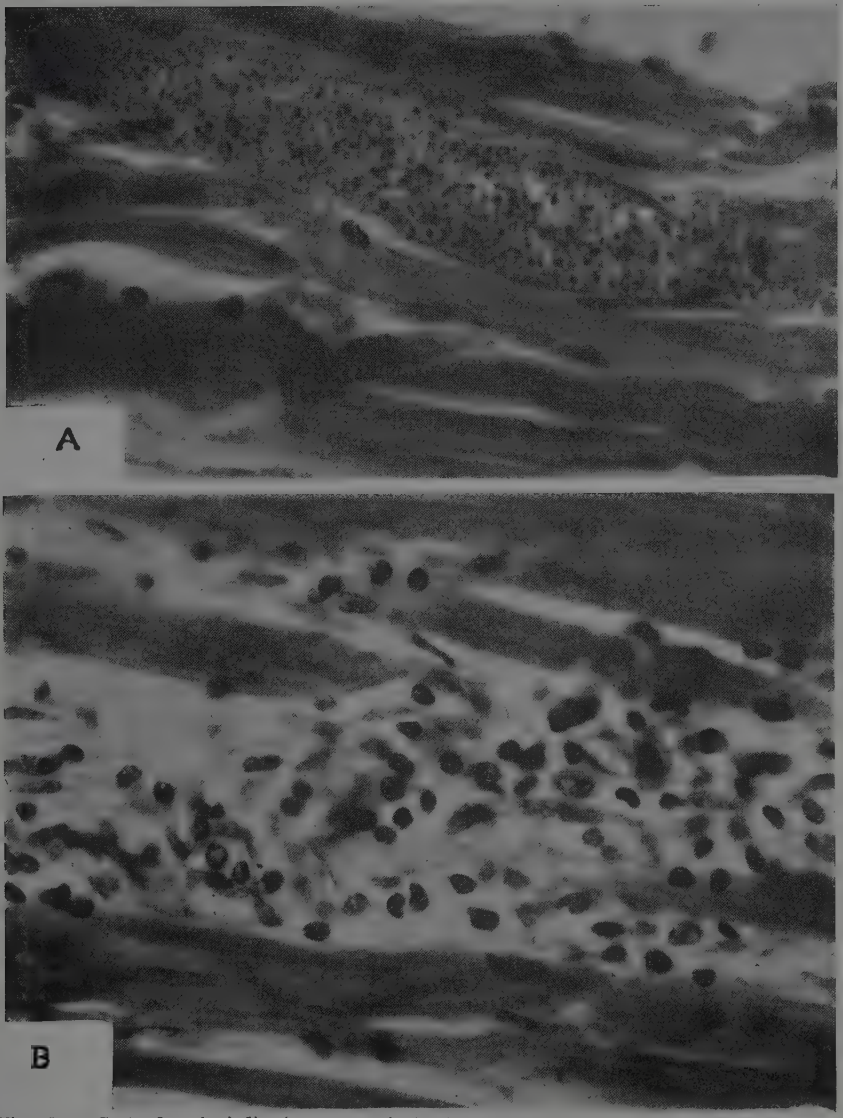


Fig. 6 — Corte do miocárdio (mesma paciente da fig. 5) — Em *A* nota-se uma fibra muscular intensamente parasitada por leishmânias de *S. cruzi*, sem reação inflamatória em tôrno dela. Em *B* observa-se um foco de miocardite não contendo parasitos. Êste campo microscópico corresponde à uma zona na vizinhança imediata da fibra parasitada observada em *A*.

tende a descrescer paulatinamente após atingir um máximo muito variável, até que êles se tornam aparentemente ausentes da circulação. E', segundo Chagas, o término do período agudo ou inicial da infecção, que passa ao estado crônico, no qual o *S. cruzi* passa a ser antes um parasito dos tecidos do que do próprio sangue. Éste estado se estabelece e se mantém aparentemente à custa de condições de defesa que se produzem no organismo e graças às quais forma-se um equilíbrio entre hospedeiro e parasito, protegendo-se o primeiro contra super-infecções, tanto endógenas como exógenas, e conservando-se êste sempre presente e num limiar de atividade devido às suas formas intracelulares, que são a um tempo elementos de multiplicação e de latência (9): é um estado de *premunição* (Sergent) comum nas infecções por protozoários.

O estado crônico pode manter-se por anos a fio e, possìvelmente, pelo resto da vida, não parecendo haver cura espontânea (Chagas, Villela, Dias, Torrealba). A permanência do estado infeccioso é demonstrável mesmo nos indivíduos não sejeitos a reinfecções, como em dois casos observados no Instituto Oswaldo Cruz durante 12 a 16 anos (23, 24). Confirma-se, assim, uma noção de extrema valia fixada por Carlos Chagas ao interpretar a patogenia da doença: "a tripanosomose constitue uma infecção crônica de longa duração, atuando de modo permanente sôbre o organismo, provocando nos sístemas orgânicos afetados processos reacionais e degenerativos diversos, conforme a natureza do tecido atingido".

Mecanismo de ação patogênica — Não é exatamente conhecido o mecanismo intimo pelo qual o *S. cruzi* provoca alterações patológicas no organismo infetado. Desde Gaspar Vianna (21) e Chagas (25) sabe-se que algumas dessas alterações estão em relação direta com o parasito nos tecidos, enquanto que outras aparentemente não o estão. As primeiras são devidas, seja a uma *ação mecânica* do protozoário, cujas formas de multiplicação invadem e destroem o citoplasma do elemento celular que atacam, seja a uma *ação tóxica* atribuível a princípios elaborados pelo parasito ou dêle derivados, que se libertariam pela ruptura das células parasitadas (12) ou pela desintegração dos corpos parasitários (11), ocasionando focos de reação celular. Outras alterações, como, por exemplo, a intensa esteatose hepática, não poderiam ser explicadas senão pela ação de substâncias tóxicas circulantes, independentes da presença do esquizotrípano no órgão lesado. Possìvelmente substâncias tóxicas são também libertadas pela desintegração de tripanosomas no sangue, pelo menos na fase inicial da infecção.

7 — Anatomia patológica — Na maioria dos casos, o quadro anátomo-patológico apresentado pelos indivíduos vitimados pela infecção esquizotripanósica aguda resume-se no seguinte: edema do tecido celular sub-cutâneo mais ou menos generalizado; enfartamento das plêiades ganglionares perifé-

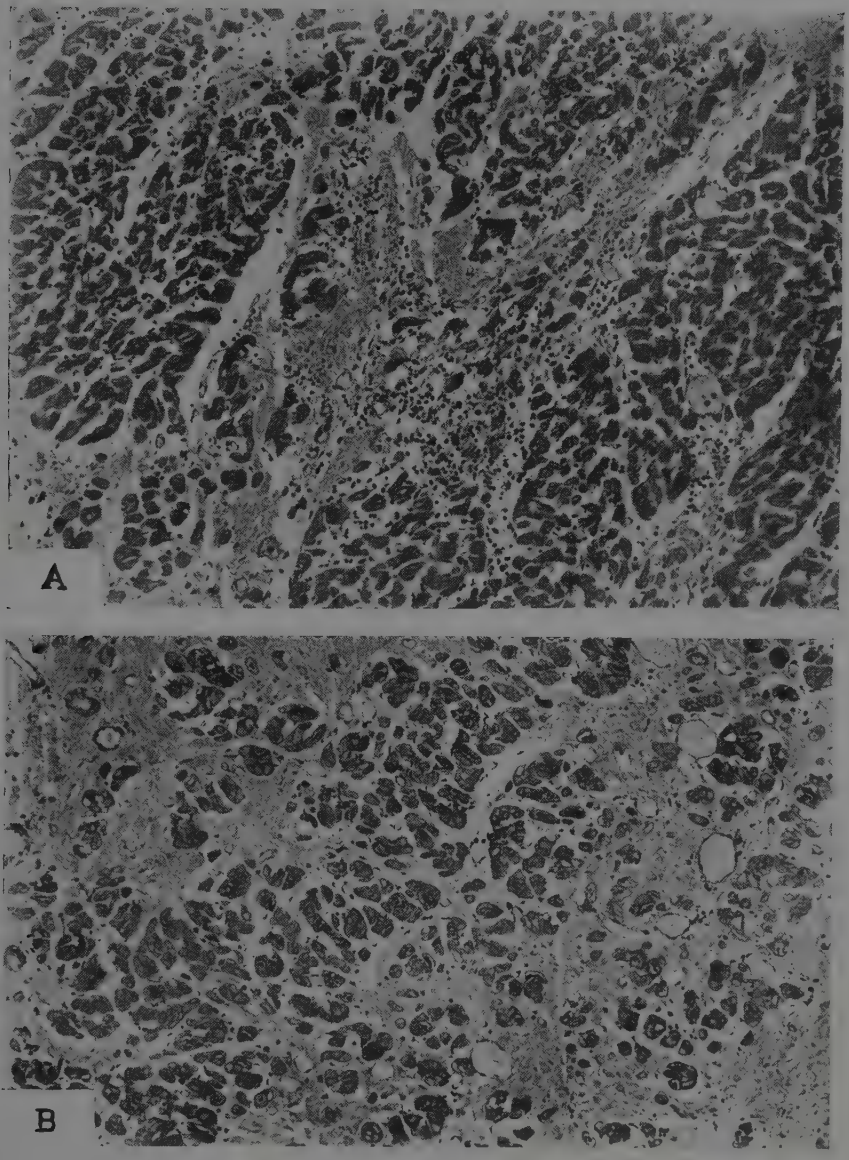


Fig. 7 — Corte de miocárdio. — Em *A* acentuada infiltração de células inflamatórias; em *B* intensa proliferação do tecido intersticial. Aqui não se vêem parasitos, que foram encontrados em outros cortes. — Menina de 7 anos, com início provável da infecção aos 3 anos de idade. (Córrego Danta, Minas).

ricas, mesentéricas e mediastinais; derrâme no pericárdio, peritôneo e pleuras; aumento de tamanho do coração à custa de dilatação, associadas às vêzes a ligeira hipertrofia; manchas esbranquiçadas, espessamentos e às vêzes hemorragias punctiformes no epicárdio; fígado grande, amarelado, de aspecto comparado por Chagas ao dos casos fatais de febre amarela; baço moderadamente crescido, de consistência firme; edema e congestão das meninges, nos casos complicados por meningo-encefalite; congestão de pulmões e rins.

Quanto ao quadro anátomo-patológico microscópico da doença, estudado primeiramente por GASPAR VIANNA ([12]), CHAGAS ([25], [26]) e TORRES ([27]), deixaremos de parte as importatnes lesões que se constituem no sistema nervoso central (meningo-encéfalo-mielite focal), nos gânglios linfáticos, no fígado, no tecido sub-cutâneo, na musculatura do esqueleto e outros órgãos e tecidos, para nos limitarmos apenas às importantíssimas lesões cardiacas verificadas nas formas agudas e crônicas da esquizotripanose.

Fig. 8 — Corte do coração. — Imediatamente sob o epicádio espessado observa-se uma infiltração de células inflamatórias características.

Um fato de grande significação para a étio-patogenia da doença de Chagas é o notável tropismo do *Schizotrypanum cruzi* pelo elemento nobre do músculo cardíaco, órgão em que, por fôrça de sua localização precoce, determina um processo inflamatório agudo que pode assumir intensidade máxima, não encontrável em nenhuma outra entidade mórbida (M. TORRES ([28]).

E' uma miocardite intersticial difusa que se acompanha de alterações degenerativas da fibra cardíaca e se caracteriza pela presença dos corpúsculos leishmaniformes intracelulares do *Schizotrypanum cruzi.*

Além dos autores mencionados estudaram a miocardite chagásica vários outros, a alguns de cujos trabalhos originais deixamos referência ([29] a [37]) para orientação do leitor. E' de GASPAR VIANNA ([12]) o trêcho abaixo, que consideramos de grande importância para a descrição e explicação dos processos patogênicos inicialmente envolvidos no estabelecimento das lesões miocárdicas, e que, por isso, reproduzimos na íntegra :

"No tecido conjuntivo disposto de permeio às fibras, observam-se ora fenômenos inflamatórios generalizados (caso agudo), ora focos esparsos em vários pontos. Nas inflamações encontram-se, muitas vêzes, parasitos fagocitados ou não. Os fenômenos inflamatórios são muitas vêzes localizados ao redor de fibras parasitadas, mas não só há zonas infiltradas sem haver parasitos, como há muitas células parasitadas sem reação pericelular. Sempre que se dá ruptura de uma fibra cardíaca, produz-se reação franca por parte do tecido conjuntivo e elementos outros afluem para êste ponto, certamente em defesa do órgão. Aí é comum verem-se esquizotrípanos fagocitados e outros já sôbre fibras não parasitadas. Além dêstes pontos reacionários, existem inflamações peri-vasculares, algumas bastante pronunciadas, outras apenas esboçadas. Entretanto, há vasos que conservam a integridade morfológica de suas paredes. Nos casos agudos, verificámos fenômenos de pericardite e endocardite, mas debalde pesquisámos os parasitos nestas lesões".

O aspecto do coração mostra-se profundamente alterado pela grande quantidade de células estranhas que invadem o tecido intersticial do órgão, constituindo-se uma verdadeira pan-cardite acompanhada de alterações degenerativas do elemento contrátil. A intensa e extensa infiltração celular é formada principalmente por células migradoras monocitóides, histiócitos, linfócitos e células plasmáticas. Segundo TORRES ([37]), a natureza dêste exsudato, diferente do que se observa nos processos inflamatórios agudos, fundamenta a inclusão da doença de Chagas entre as infecções com reações mesenquimatosas peculiares, ou doenças infetuosas específicas do ponto de vista anátomo-patológico.

As alterações degenerativas que acometem a fibra cardíaca são a degenerescência ceróide, a hialina e, em menor grau, a gordurosa. Há também alterações peculiares do citoplasma diferenciado, constantes de confluência dos segmentos escuros da estriação fibrilar, ou lesão de MAGARINOS TORRES ([33]). Nos processos de grande intensidade é freqüente a fragmentação da fibra. Necrose e atrofia são de comum observação.

Importa salientar que quase todos os autores têm observado a ocorrência de intensas alterações patológicas nas regiões sub-serosas do miocárdio, principalmente o epicárdio, (fig. 89), sendo a pericardite um processo quase constante na esquizotrípanose (CHAGAS) ([25]).

As nossas figs. 4, 5 e 6 exemplificam aspectos da miocardite aguda na doença de Chagas, em alguns dos quais se apreciam fibras musculares invadidas pelas formas proliferativas do *S. cruzi*. As figs. 6-A e 6-B, de campos microscópicos vizinhos, bem ilustram o fato de que a relação entre localizações parasitárias e focos reacionais só se deixa evidenciar em certo momento, difícil de surpreender, logo em seguida à libertação dos parasitos pela ruptura do elemento infetado nos focos de infiltração. Já vimos que, enquanto a fibra está íntegra, não há reação em tôrno, só se processando esta em todo o apogêu após a ruptura ([12], [38]); daí desaparecem em breve prazo os parasitos, mas persiste por tempo desconhecido a aglomeração celular originada pela localização parasitária, a partir dêsse momento não mais demonstrável. Êste fato, de fácil verificação nas infecções agudas, sobretudo nas experimentais, é muito importante para a justa interpretação da patogenia da miocardite crônica, na qual, devido à própria escassez das leishmânias, é dificílimo surpreender a coexistência de lesão e parasito, num mesmo foco. O mais comum é encontrarem-se isoladamente raras células infetadas, ainda sem reação em volta, e focos de infiltração já sem elementos parasitários. Dêste fato não se pode deduzir a pretensa inexistência de relação de causa e efeito entre localização parasitária e reação celular no coração, mais fàcilmente demonstrável nos períodos iniciais da miocardite aguda do que nas fases avançadas da miocardite crônica.

Miocardite crônica — O coração é grande (fig. 42), flácido, dilatado à custa das cavidades direitas ou esquerdas ou de ambas, de paredes irregulares, às vêzes com partes extremamente adelgaçadas (Chagas), com sinais de pericardite ou mesmo endocardite crônica. Válvulas geralmente íntegras. Fígado grande, com degeneração gorda e congestão crônica passiva, com aspecto de noz moscada ao corte. Baço ligeiramente aumentado, duro. Edemas discretos ou mais ou menos acentuados, às vêzes grandes edemas e poliorromenite nos casos mortos em insuficiência cardíaca. Hipertrofia ganglionar generalizada não tão acentuada como nos casos recentes. Tais são, em geral, os achados macroscópicos mais comuns nas autópsias de casos de miocardite crônica esquizotripanósica.

Ocorrendo numa infecção crônica de longa duração, esta miocardite resulta não só dos fenômenos agudos ocorridos no miocárdio na primeira fase da doença, como duma ação permanente do esquizotrípano sôbre o músculo

cardíaco (CHAGAS) ([25]), da qual resulta uma pronunciada esclerose difusa do órgão (fig. 57). Ao lado de zonas com intensa proliferação do tecido conjuntivo intersticial, e afastamento consecutivo das fibras musculares, aparecem áreas de infiltração difusa por macrófagos, células plasmáticas, grandes e pequenos linfócitos (TORRES) ([37]).

MAZZA, JÖRG & FEIJOÓ ([33]) referem em um caso, além de alterações infiltrativo-proliferativas do miocárdio, neoformação capilar, atrofia muscular, esclerose reticulínica e lesões propagadas de meso e endoarterite nos vasos de pequeno e médio calibre do epicárdio, o qual se mostrava espessado como resultado de fenômenos proliferativos, infiltrativos e escleróticos.

Em outro caso ([34]) observaram como elemento dominante na infiltração o linfócito, com profileração histiocitária, células monocíticas, poliblastos e, em menor número, polimorfonucleares neutrófilos e raros eosinófilos; neoformação fibrilar e vascular; e perivascularites focais chegando à túnica média das artérias, mas provocando verdadeiras panflebites em certas zonas.

Não existem formações semelhantes aos nódulos de Aschoff do reumatismo, tendo sido o estudo comparativo entre ambas as cardites feito por MAZZA e colaboradores ([34]). Diversos autores têm assinalado proliferação de células e fibras conjuntivas e focos inflamatórios ao nível de diversos pontos do sistema específico do miocárdio, mas ainda não foi estabelecida uma possível relação dessas ou de outras lesões com o quadro clínico ou os aspectos electro-cardiográficos apresentados em vida pelo paciente.

8 — Formas clínicas — Adotaremos na descrição das formas clínicas a clássica divisão estabelecida inicialmente por Chagas, que distinguiu a forma aguda e as formas crônicas da doença. À primeira correspondem as manifestações iniciais, da fase septicêmica da moléstia, predominando na síndrome clínica, entre outras manifestações, os fenômenos tóxico-febris; às últimas correspondem as manifestações clínicas determinadas por alterações estruturais e funcionais em vários órgãos e tecidos, de acôrdo com a localização e extensão das lesões provocadas pelo *S. cruzi*. Não há, entretanto, entre essas fases, aguda e crônica, uma separação nítida e a divisão estabelecida tem por objetivo essencial focalizar os aspectos clínicos mais importantes na evolução da moléstia.

A) FORMA AGUDA — O período agudo da doença de Chagas é caracterizado pela ocorrência de um conjunto de sintomas e sinais infetuosos agudos, usualmente acompanhado da presença de parasitos no sangue, em exame a fresco. A evolução da fase aguda decorre entre 10 a 30 dias, às vêzes prolongando-se um pouco mais e apresentando-se, via de regra, mais severa nas

Fig. 9 — Sinal de Romaña. — (Caso agudo mortal de Pires do Rio, Goiaz. Seg. O. Romeiro, Brasil Méd. 57 (40-41), 1943).

crianças de baixa idade. *O período de incubação*, assintomático, é de duração variável; pode-se considerar como têrmo médio 8 a 12 dias, não tendo ainda sido fixados precisamente os limites mínimo e máximo. Dos elementos recolhidos pela *anamnese* são de particular importância as informações referentes à permanência do doente em zonas endêmicas, ao tipo de habitação, presença de triatomas nesta e, finalmente, à própria picada do inseto. Na descrição das manifestações clínicas da doença ressaltam, de início, as *lesões de porta de entrada*, graças às quais tem sido facilitada a identificação de grande número de casos. Tais lesões, entretanto, nem sempre estão presentes ou são observadas. Na porta de entrada do protozoário sobrevém uma inflamação local, traduzindo-se por um síndromo típico quando no olho e tomando o aspecto de uma lesão furunculóide quando na pele. Desde os seus trabalhos iniciais descreveu Chagas sinais oculares em casos de trypanosomose. No entanto, deve-se a ROMANA ([39]) a descrição minuciosa do síndromo ocular e, sobretudo, a interpretação exata do mesmo como manifestação de porta de entrada. Pode, pois, denominar-se "sinal de Romaña", "sinal de Chagas-Romaña" êste síndromo, também conhecido como "conjuntivite esquidotripanósica unilateral", "complexo oftalmo-ganglionar", etc., ou simplesmente "sinal do olho" (figura 9).

A evolução do processo pode ser assim resumida: as pálpebras e as conjuntivas de um dos olhos apresentam-se edemaciadas, adquirindo depois uma coloração róseo-violácea característica, que circunscreve o edema palpebral, elástico e pouco doloroso. Na conjuntiva, além do edema, há congestão com pouca secreção. Concomitantemente vai se desenvolvendo uma *reação ganglionar satélite* nos gânglios pré-auriculares ou sub-maxilares do mesmo lado, apresentando-se um dos gânglios da plêiade atingida mais volumoso que os demais. Nos casos típicos o edema estende-se em seguida ao rosto, atingindo as pálpebras do outro ôlho e generalizando-se mais tarde a todo o corpo. Com o evolver do processo notam-se posteriormente inflamação da glândula lacrimal acessória e granulações na conjuntiva inflamada, podendo aparecer exoftalmia do lado lesado. As manifestações oculares em regra desaparecem um a dois meses após o início, freqüentemente quando o edema generalizado já regrediu, podendo sofrer exacerbações periódicas.

A *lesão cutânea inicial* (fig. 10) denominada cancro esquizotripanósico, chagoma de inoculação (Mazza), complexo cutâneo-ganglionar (Basso e Basso), localiza-se comumente nas partes descobertas do corpo e caracteriza-se pela presença de uma mácula vermelho-violácea de consistência dura, centralizando uma região edemaciada de maior extensão, quente e ligeiramente

dolorosa, com aspecto de um furúnculo, sem chegar à fase de supuração. Os gânglios tributários da região mostram-se infartados, sobressaindo um dêles pelo seu maior tamanho.

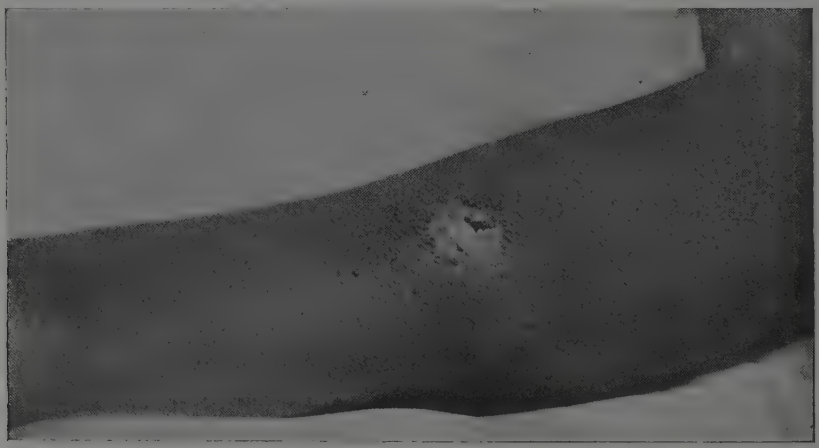


Fig. 10 — Chagoma de inoculação no ante-braço esquerdo. — Caso agudo observado em Bambuí. A ulceração vista na lesão é da biópsia aí praticada.

"A *febre* é elemento de primordial importância na constituição da forma aguda da moléstia de Chagas. Se a presença do tripanosoma no sangue dá a sanção diagnóstica da espécie mórbida, a febre dá-lhe a modalidade clínica; assim a febre e a presença do tripanosoma no sangue caracterizam a forma aguda da doença." (40). A temperatura oscila em geral entre 37 e 38°,5, sendo comum apresentar um tipo intermitente irregular ou então evoluir de maneira contínua, com remissões matinais. Em certos casos atinge até 40°, assumindo caráter contínuo, com remissões de pouca monta. Às mais das vêzes o período febril acompanha a evolução da sintomatologia aguda por uma ou duas semanas, podendo em alguns casos prolongar-se por mais tempo. A quéda da temperatura faz-se em geral por lise. Um caráter constante da infecção é a dissociação esfigmo-térmica, assinalada por CHAGAS (26): pulso acelerado, 100 ou mesmo 150 por minuto, e temperatura moderada ou mesmo normal.

Precòcemente, na evolução da forma aguda, surge um *edema generalizado*, que se inicia pelo rosto, conferindo ao doente uma facies vultuosa, empapuçada (facies *bouffi*), com comissura palpebral diminuída. Mais tarde o edema se generaliza, sendo mais acentuado em certas regiões do corpo, tais sejam a parte inferior do abdome, membros inferiores e dorso dos pés. Con-

siste em uma infiltração de consistência elástica, que não deixa impressão de "godet". Ora é fugaz, ora mais persistente, tendo duração e intensidade variáveis em geral regride à proporção que os demais sintomas amainam. A pele apresenta-se descorada, por vêzes com uma tonalidade sub-ictérica. O aparecimento dêsse edema em crianças febris permite fazer-se um diagnóstico de probabilidade, nas zonas endêmicas, mesmo que faltem as manifestações de porta de entrada.

O *infartamento dos gânglios linfáticos periféricos* constitue outra manifestação constante desta fase da doença. Quase todos os gânglios palpáveis mostram-se aumentados de volume : cervicais, axilares, epitrocleanos e inguinais. São indolores, móveis e desacompanhados de periadenite. A hipertrofia ganglionar generalizada é de evolução lenta, persistindo durante muitos meses após a regressão dos sintomas da fase aguda.

O *baço* quase sempre mostra-se aumentado; a esplenomagalia é discreta, não ultrapassando o rebordo costal de mais de dois ou três dedos transversos. A palpação raramente desperta dor local e mostra que a consistência do baço é firme. Passada a fase aguda da doença, a esplenomegalia regride em pouco tempo.

O *fígado* também, desde cêdo, acusa aumento de volume e torna-se sensível à compressão. Nem sempre a hepatomegalia é moderada, podendo em algumas crianças atingir proporções consideráveis.

As autópsias praticadas em casos agudos e a observação experimental demonstram a localização do parasito no miocárdio desde as fases iniciais da infecção, provocando intensos fenômenos de miocardite, acompanhada em muitos casos de pericardite com derrâme usualmente pouco abundante. Ao exame do *aparelho circulatório* observa-se de maneira muito constante uma considerável queda da pressão arterial, desde as fases iniciais da infecção, constituindo esta hipotensão, segundo Chagas, expressão do comprometimento precoce do miocárdio pelo parasito. Como manifestação clínica da miocardite nas formas agudas, observa-se o enfraquecimento progressivo e rápido do miocárdio, não raro conduzindo ao colapso cardíaco; faltam aí, porém, aquelas perturbações notáveis do ritmo cardíaco que caracterizam as formas crônicas da miocardite ([26]). Constituem, assim, a hipotensão arterial e a taquicardia progressiva, com pulso fino, filiforme nos casos mais graves, as manifestações semióticas do enfraquecimento cardíaco pela miocardite aguda. A área cardíaca, ao exame físico em geral não se mostra apreciàvelmente aumentada. Aguirre e Gimenez ([41]), em 61 casos agudos, encontraram pelo exame radiológico aumento moderado da área cardíaca, processado às custas das cavidades ventriculares, especialmente a esquerda. As bulhas cardíacas

em regra mostram-se pouco alteradas. Em casos raros observou Chagas, pelo exame físico, sinais de pericardite.

A presença de manifestações de *processos patológicos no sistema nervoso* tem importância particular pela gravidade especial de que se revestem os casos que as apresentam. Distinguiu Chagas dois grupos de casos agudos: o grupo benigno, cujos doentes na maioria das vêzes escapam à morte, passando a infecção ao estado crônico, e o grupo com manifestações meningo-encefálicas, grupo êste grave, no qual é de grande freqüência a terminação letal. Êstes processos patológicos no sistema nervoso exteriorizam-se clìnicamente pelas manifestações habituais de meningo-encefalite aguda predominando no síndromo as convulsões, quase sempre generalizadas, raramente parciais, e que sobrevêm em crises freqüentes ou espaçadas. Às vêzes essas convulsões são acompanhadas de vômitos de tipo cerebral, em projetil, sem náuseas. O prognóstico nesses casos é sempre grave, morrendo as crianças 2 ou 3 dias após o aparecimento das manifestações nervosas.

Sintomas digestivos, tais como inapetência, vômitos, diarréia, não são raros. Chagas observou em infecção aguda de adultos disfagia acentuada para os alimentos sólidos e líquidos, referindo os doentes a diversas alturas as sensações dolorosas retro-esternais. Leocadio Chaves [42] verificou pelo exame radiológico dilatação do esôfago logo acima do cárdia e assinalou a existência de fenômenos espasmódicos do cárdia. Chagas refere que "os doentes localizam em diversas alturas do esôfago o ponto em que as substâncias ingeridas ficam retidas, parecendo que o espasmo não se verifica sempre no cárdia, podendo ocorrer acima dêle, em qualquer região. Não se sabe, entretanto, se as manifestações do *mal de engasgo,* comuns em certas regiões, são determinadas pela infecção esquizotripanósica.

O *aparelho respiratório* apresenta modificações de pouca monta. Chagas assinalou uma bronquite secundária sem maior destaque no quadro clínico agudo da esquizotripanose.

Outras *manifestações cutâneas,* além das já descritas como as de "porta de entrada", podem aparecer em alguns casos. Chagas descreveu processos cutâneos nas formas agudas, manifestando-se por "placas de necrose da pele, consecutivas à formação de vesícula e ao processo inflamatório dos tecidos circunvizinhos". Observou ainda em alguns doentes a presença "de um eritema exsudativo generalizado, intercalado de manchas negras esparsas". Outras manifestações, como o eritema nodoso, o eritema morbiliforme, exantema urticariforme pruriginoso, etc., têm sido descritas na forma aguda. Mazza [43] designou êsses síndromos exantemáticos pelo nome genérico de esquizotripânide eritematosa polimorfa.

Devem-se a EZEQUIEL DIAS (44) os *estudos hematológicos* fundamentais sôbre a esquizotripanose, cujas alterações sanguíneas são semelhantes às da doença do sono (tripanosomose africana). Sem haver queda sensível no número de hemácias, há certo decréscimo de hemoglobina e diminuição da densidade do sangue. A leucocitose é pequena nos casos agudos e excepcional nos casos crônicos. Há, na fase aguda, pronunciada linfocitose que diminui com o progredir da infecção, que é acompanhado do aumento dos neutrófilos e dos eosinófilos, com aparecimento, às vêzes, de mielocitos eosinófilos. Nos casos agudos em que tivemos oportunidade de realizar contagens reiteradas dos elementos figurados do sangue, obtivemos resultados concordantes com os dêste autor. Observámos leucocitoses variando entre 12.000 e 20.000 glóbulos por mm^3 em alguns casos.

Ao estabelecer-se o *diagnóstico* de doença de Chagas no seu período agudo, é necessário afastar a possibilidade de tratar-se de outras condições mórbidas com as quais poderá ser confundida. O complexo oftalmo-ganglionar deve ser diferençado de várias outras condições oculares agudas, tais como celulite orbitária, erisipela da face, terçóis, traumatismos, etc. (45). Nos casos em que não estão presentes as manifestações de porta de entrada ocular, mas apenas os fenômenos gerais da protozoose, tem-se que afastar o impaludismo (que não determina hipertrofia ganglionar), a sífilis, a febre ganglionar de Pfeiffer e outras infecções. Em tôdas estas circunstâncias os caracteres clínicos do caso, os dados epidemiológicos e os exames laboratoriais, demonstrando o agente etiológico da doença de Chagas, permitem uma distinção segura entre esta e as demais condições mórbidas.

B) FORMAS CRÔNICAS — Atenuando-se gradualmente os sintomas da fase aguda, e desaparecidos ao exame direto os tripanosomas do sangue circulante, passa a doença ao período de cronicidade. Há ainda casos inicial e primitivamente crônicos, em que as reações da fase aguda, septicêmica, se fazem de maneiratão atenuada e passageira que não chegam a despertar a atenção do doente e escapam à observação (VILLELA) (46). Entre o período inicial e o estabelecimento de uma das formas crônicas definidas da doença há um período intermediário, em regra de longa duração, durante o qual a infecção progride insidiosamente. Embora possam apresentar-se os casos nesta fase sob a aparência de perfeita saúde, sem acusar sintomas e sem que neles o exame clínico evidencie sinais importantes, nem por isso deixou de existir a infecção (como o demonstram provas laboratoriais adequadas), cuja cura espontânea não parece ocorrer.

A expressão clínica da infecção crônica depende essencialmente da localização preferencial das lesões (Chagas) e a predominância de certos sintomas

e sinais serviu de base para a sistematização das diferentes formas crônicas da moléstia. São assim descritas a forma *cardíaca* e a forma *nervosa*. A primeira é a mais importante e constitui, no dizer de Chagas, a verdadeira expressão clínica da doença em sua fase de cronicidade. Dela nos ocuparemos pormenorizadamente mais adiante.

A comprovação do parasito em algumas glândulas e a sintomatologia de certos casos levaram Chagas a admitir a existência de distúrbios endócrinos nesta infecção. Insistiu particularmente sôbre a hipo-função tireoídea, que seria responsável por algumas manifestações presentes em grande número de casos agudos. Nos casos crônicos, interpretou como resultantes de uma insuficiência supra-renal certas manifestações, como astenia, melanodermia e emagrecimento, chegando mesmo a estabelecer a forma *supra-renal* da moléstia.

O problema do *bócio endêmico* despertou grandes discussões durante vários anos. Baseado em elementos de ordem patogênica e em dados epidemiológicos, atribuiu Chagas, nos seus estudos iniciais, etiologia esquizotripanósica ao bócio encontrado nas regiões em que a tripanosomose é endêmica. Sem dúvida, no Brasil, é surpreendente a freqüência do bócio nas zonas em que grassa a doença de Chagas. Entretanto, os estudos realizados por vários investigadores não trouxeram elementos de confirmação ao ponto de vista inicial de Chagas. Assim, Lobo Leite (47) estudou cuidadosamente várias localidades do Estado de Minas, livres de tripanosomíase, concluindo que o bócio endêmico dessas regiões em nada difere do descrito em outros países e não pode ser atribuido à tripanosomíase. Na Argentina têm sido publicados numerosos casos de doença de Chagas provenientes de regiões em que não existe o bócio. Por outro lado, os estudos anatômicos realizados por Penna de Azevedo (48, 49), em casos agudos e crônicos de doença de Chagas, demonstraram que o bócio nesses casos pertencia aos tipos comumente observados em outras regiões do globo. As evidências atualmente disponíveis permitem concluir-se que o bócio endêmico em extensas zonas do Brasil não é ocasionado por infecção esquizotropanósica e que a freqüente coexistência daquele nos casos de tripanosomose é devida a uma coincidência por superposição de áreas de distribuição das duas endemias. (50)

Forma nervosa — Como já vimos, a grande maioria dos casos agudos com sintomas nervosos (meningo-encefalite aguda) termina pela morte; raramente essas manifestações agudas podem regredir gradualmente e constituir-se assim a encefalopatia crônica. A localização nervosa do *S. cruzi* provoca lesões irreparáveis, cujas manifestações clínicas são genèricamente descritas sob o têrmo *encefalopatia esquizotripanósica*. Além de Chagas, estudaram as formas crônicas nervosas E. Villela (51) e Colares Moreira (52),

em cujos trabalhos encontrará o leitor explanação extensa do assunto. Descrevem êsses autores diversas manifestações nervosas, destacando pela freqüência as *diplegias cerebrais*, que podem assumir a feição do síndromo de Little, da dupla hemiplegia ou do síndromo pseudo-hulbar. A forma nervosa da doença de Chagas é quase sempre encontrada em crianças, havendo uma minoração dos sintomas à medida que o indivíduo se desenvolve. "Em alguns casos graves, porém, êles se estabelecem definitivamente, tais quais se iniciaram e até se complicam de retrações tendinosas e posições viciadas. Os casos leves ou médios aparecem quase sempre no início com aspecto de gravidade maior do que realmente vêm a demonstrar mais tarde. Não se pode, porém, prever até que ponto as melhoras atingirão". (51)

A forma cardíaca — Estudada inicialmente por CHAGAS e VILLELA (53) e posteriormente por E. CHAGAS (54), constitue a forma clínica mais freqüente da doença em sua fase de cronicidade. Já GASPAR VIANNA (12) havia assinalado a predileção particular do esquizotrípano em localizar-se no miocárdio, e os estudos anatômicos e as pesquisas experimentais, realizados desde então, vieram mostrar a localização quase constante do parasito no miocárdio em casos crônicos da doença. "A freqüência dos casos clínicos com sintomatologia cardíaca não distôa do que ensina a anatomia patológica, quando mostra a preferência que tem o parasito pela fibra cardíaca". (46)

Na série de casos estudada no Centro de Estudos de Bambuí, encontrámos uma percentagem de cerca de 50% de pacientes com sinais electrocardiográficos de lesão miocárdica, dentre 183 casos crônicos, compreendendo indivíduos de diversas idades (entre 4 e 63 anos) e com tempo de doença variando entre amplos limites. Pela predominância dos grupos jóvens, nos quais é provável que a doença date de menos tempo que nos grupos de idade mais avançada, e ainda pelo estrito critério utilizado para demonstração da existência de cardiopatia, pode-se concluir seguramente que a percentagem encontrada represente apenas uma cifra demonstrativa da incidência mínima da cardiopatia nas formas crônicas da doença. O tempo de doença é, sem dúvida, um fator de grande importância na incidência da cardiopatia nas formas crônicas da doença de Chagas; a maioria dos indivíduos só mostra evidências de lesão miocárdica passados vários anos desde a infecção inicial. Ainda não sabemos qual a percentagem de indivíduos que deixa de apresentar durante tôda a evolução da doença manifestações de comprometimento cardíaco, mas dada a alta incidência destas nos casos crônicos, é justificado considerar-se como cardíacos potenciais todos os pacientes que contraíram a enfermidade e nos quais não se possa ainda demonstrar a presença de lesão cardíaca.

A incidência da cardiopatia crônica chagásica em regra predomina entre 10 e 45 anos; é pouco comum em crianças com menos de 5 anos, e a maioria dos indivíduos não ultrapassa os 55 anos. Em 90 casos de cardiopatia crônica encontramos a seguinte incidência de acôrdo com a idade :

de 1 a 5 anos	.....	4 casos
de 6 a 10 "	.....	12 "
de 11 a 20 "	.....	24 "
de 21 a 30 "	.....	14 "
de 31 a 40 "	.....	14 "
de 41 a 50 "	.....	13 "
de 51 a 60 "	.....	6 "
acima de 60 "	.....	3 "

A SINTOMATOLOGIA varia consideràvelmente conforme o grau de insuficiência cardíaca e o tipo de distúrbio do ritmo presentes, nada tendo de peculiar. Os doentes usualmente descrevem suas sensações subjetivas com os têrmos *baticum* ou *batedeira,* para significar as palpitações, e com o têrmo *avexame* traduzem fenômenos subjetivos variados, representados por angústia epigástrica e precordial, dispnéia, opressão e sensação de desfalecimento. Os sintomas mais comuns são as palpitações e a dispnéia; menos vêzes encontram-se estados vertiginosos e sincopais, dores precordiais e sintomas originados por estase visceral, particularmente hepática. A *palpitação* é o sintoma mais comum e freqüentemente a única perturbação subjetiva referida pelo doente. Usualmente é despertada pelo esfôrço ou emoções, mas não raro sobrevém mesmo em repouso, manifestando-se como uma sensação desagradável e duradoura de percepção dos batimentos cardíacos. Alguns doentes referem palpitações em crises mais ou menos prolongadas, usualmente de breve duração, sobrevindo e cessando bruscamente. A *dispnéia* é também sintoma muito comum, e sua intensidade varia essencialmente com o grau de insuficiência cardíaca. Pode aparecer apenas aos esforços ou estar presente mesmo em repouso (d. permanente), como sucede nas fases avançadas da insuficiência cardíaca. As crises de dispnéia paroxística noturna são raras, mesmo em casos de insuficiência cardíaca avançada; ocasionalmente estão presentes em pacientes com bloquêio A-V total, quando em insuficiência cardíaca. De qualquer forma, não são observadas na insuficiência cardíaca da cardiopatia crônica chagásica com a freqüência com que habitualmente se mostram na insuficiência cardíaca da hipertensão, da esclerose coronária e das lesões aórticas. Mesmo a dispnéia de decúbito em muitos casos é discreta, ou até ausente, não obstante a existência de avançada insuficiência cardíaca com pronunciada estase na grande circulação. Não raro se observam doentes em insuficiência cardíaca congestiva, com acentuada estase hepática e grandes ede-

mas, nos quais falta qualquer dispnéia de decúbito, podendo êles permanecer longo tempo em decúbito horizontal, sem queixar-se de mal-estar. Nas fases finais da insuficiência cardíaca é regra que ao lado dos sinais de congestão geral, tradutores da insuficiência das cavidades direitas, estejam também presentes manifestações de insuficiência cardíaca esquerda. Porém, em casos iniciais observa-se freqüentemente a presença de manifestações isoladas de insuficiência cardíaca direita. A insuficiência cardíaca na cardiopatia crônica da doença de Chagas é representada essencialmente pelo síndromo de insuficiência das cavidades direitas. Em virtude disso, não raro surgem, precócemente em alguns casos, perturbações subjetivas decorrentes de *estase hepática* e traduzidas por sensação de pêso ou dor pouco intensa no hipocôndrio direito. As *dores precordiais* não são sintomas de observação comum. Uma pequena proporção de doentes apresentam-nas, sob a forma de sensações dolorosas transitórias, breves, irregulares e pouco intensas, em fisgada. Provàvelmente em alguns casos dependem da presença de extra-sístoles, isoladas ou sem salvas. Um dos nossos casos apresentava dor precordial tipo angina de esfôrço. Era uma mulher de 38 anos, na qual o exame clínico não conseguiu demonstrar a presença de qualquer outro fator etiológico que pudesse explicar essa manifestação clínica. Não sabemos se um processo inflamatório esquizotripanósico nas arteríolas ou em outros tecidos do miocárdio possa predispor à instalação de espasmos coronários ou reduzir de outra maneira o débito coronário, condicionando assim as crises de dor cardíaca ao esfôrço. Os *estados vertiginosos,* seguidos ou não de *crises convulsivo-sincopais,* são referidos por alguns doentes com bloquêio A-V total. Quando estas crises se repetem freqüentemente, o prognóstico é em regra mau; não obstante, ocasionalmente alguns doentes sofrem crises repetidas durante alguns anos (três anos em um dos nossos casos). Em muitos casos de bloquêio A-V total não estão presentes essas manifestações de isquemia cerebral: em outros, um moderado esfôrço físico acompanha-se invariàvelmente de manifestações sincopais.

Finalmente, nos grupos jovens encontram-se não raro indivíduos com evidências electrocardiográficas de lesão miocárdica, consideradas usualmente de grave prognóstico, e que não referem nenhum sintoma, gosando de perfeita saúde aparente. Nesse sentido chama a atenção nas zonas em que a doença é endêmica a freqüente referência à ocorrência de morte súbita e inesperada em indivíduos moços em boa saúde aparente, conforme assinalou Chagas. A gravidade da afecção miocárdica nesses casos não deve ser obscurecida pela ausência de sintomas e pelo aspecto de boa saúde aparente : êsses indivíduos estão sujeitos a morrer súbita e inesperadamente, como acontece com freqüência.

Exame físico — Nos indivíduos jovens, cuja doença date ainda de poucos anos, encontra-se usualmente certo grau de *hipertrofia e endurecimento ganglionar,* particularmente nos grupos cervicais, axilares e sub-maxilares. Nos casos acompanhados de insuficiência cardíaca encontram-se *edemas,* cuja intensidade e distribuição variam com a intensidade daquela. Usualmente nas fases avançadas da insuficiência cardíaca os edemas são pronunciados, nos membros, no abdome, e encontram-se sinais de derrâmes cavitários (ascite, hidrotórax). Nesses casos observa-se pronunciada *turgência das jugulares* e sinais de *estase hepática*. Esta última é encontrada, sob forma discreta, com muita freqüência nos casos iniciais de insuficiência cardíaca, quando ainda não são acentuados os edemas. A hepatomegalia é assim, um dos sinais precoces da insuficiência cardíaca nesta forma de cardiopatia. A *cianose* é muito raramente observada e, quando presente, é discreta. As artérias radiais são lisas, não tortuosas. O *pulso* pode ser regular ou irregular, lento ou acelerado, mas usualmente é fino e pouco tenso. A pressão arterial é normal ou moderadamente baixa; quase sempre se encontram cifras inferiores a 120 para a pressão sistólica e inferiores a 80 para a diastólica. Essas características da pressão arterial, em casos de cardiopatia crônica chagásica, são extraordinàriamente constantes, constituindo achado muito raro a coexistência de hipertensão arterial nestes doentes. Não temos observado *alternância* do pulso nem nos casos mais graves de insuficiência cardíaca: porém, a pseudo-alternância, originada por bigeminismo extra-sistólico, é não raro observada, mesmo na ausência de administração digitálica.

Descreveremos, a seguir, os sinais locais do precórdio evidenciados pelos diversos métodos de exame físico.

Inspeção e Palpação — Aqui é necessário fazer uma separação dos doentes em dois grupos: *a*) os que apresentam bloqueio A-V total, e *b*) os que não o apresentam. No primeiro grupo encontram-se vários sinais traduzindo a presença de hipertrofia e dilatação do coração, em particular do ventrículo esquerdo. O ictus é visível, forte, extenso e desviado para fora e para baixo. Nas proximidades dêle percebe-se freqüentemente um movimento de reptação em cada contração cardíaca: a porção precordial situada para dentro do ictus retrai-se ao mesmo tempo que aparece uma propulsão na região do ictus e para fora dêste. No segundo grupo de casos os sinais evidenciados pela inspeção e palpação do precórdio são freqüentemente escassos ou mesmo negativos. O ictus é muitas vêzes dificilmente localizável e, quando palpável, mostra-se em regra fraco, difuso; raramente é propulsivo. Não se percebem movimentos de propulsão localizada em setores da parede torácica, indicadores de hipertrofia acentuada de cavidades cardíacas. Chama ainda a atenção

à ausência de frêmito e de choque valvular palpável (em alguns casos o choque pulmonar é palpável, mas não muito intenso). Em casos de insuficiência cardíaca pode perceber-se pela palpação o choque mecânico do galope diastólico. Em síntese: nos casos de cardiopatia crônica que não apresentam bliquêio A-V total, os sinais evidenciados pela inspeção e palpação do precórdio são freqüentemente escassos ou negativos, mesmo em presença de acentuado aumento cardíaco, presente em alguns casos. A razão disso é que o aumento do coração nesses casos depende essencialmente da dilatação cardíaca, e a atividade de um coração dilatado, sem hipertrofia acentuada, em regra não se exterioriza nìtidamente à inspeção e palpação.

Percussão — Por êste método pode-se evidenciar o aumento cardíaco (dilatação), em muitos casos de maneira precisa. Quando, porém, o aumento é pouco acentuado, ou a parede torácica espêssa, o exame radiológico torna-se indispensável.

Ausculta — As características das bulhas cardíacas em casos de cardiopatia chagásica variam consideràvelmente, dependendo principalmente do tipo de distúrbio do ritmo presente e da capacidade funcional do miocárdio. Não há nenhum sinal auscultatório particular a êste tipo de cardiopatia. Foi assinalado como particularmente freqüente o abafamento das bulhas cardíacas, especialmente da 1.ª no foco mitral, tornando-se quase inaudível em alguns casos (E. Chagas [54]). E. Villela [46] refere ter encontrado freqüentemente acentuação do tom pulmonar. Quando sobrevém insuficiência cardíaca, ouve-se quase sempre um sôpro sistólico de pequena intensidade na ponta, por insuficiência mitral funcional; e freqüentemente aparece ritmo de galope na região mesocardíaca. Em ausência de insuficiência, a presença de ritmo de galope proto-diastólico em criança e adultos jovens deve fazer suspeitar a existência de bloqueio A-V do 1.º grau. Outras vêzes êsse distúrbio da condução exterioriza-se à escuta por "desdobramento" da 1.ª bulha ou por um ritmo de galope pré-sistólico. A acentuação do tom pulmonar foi encontrada na maioria dos nossos casos. Encontra-se freqüentemente desdobramento da segunda bulha no foco pulmonar. Quando permanente, não desaparecendo em certas fases da respiração, e sendo os dois ruidos bem separados, o desdobramento da 2.ª bulha à esquerda do esterno constitui sinal importante, em particular quando encontrado em adultos, sem outra causa para explicá-lo (lesão mitral, enfisema pulmonar, etc.). A existência dêsse achado auscultatório pode significar bloquêio intra-ventricular, distúrbio freqüente em casos de miocardite crônica esquizotripanósica, como veremos mais adiante. Todos os nossos casos de bloquêio completo de ramo apresentavam desdobramento da 2.ª bulha, que é em regra mais audível no 3.º ou 4.º intercosto, junto à

borda esquerda do esterno (fig. 11). Dada a alta incidência do bloqueio intra-ventricular na miocardite crônica esquizotripanósica, o referido sinal auscultatório, nas circunstâncias acima mencionados, pode ser utilizado, ao lado da verificação de irregularidade do ritmo cardíaco mencionada por CHAGAS,

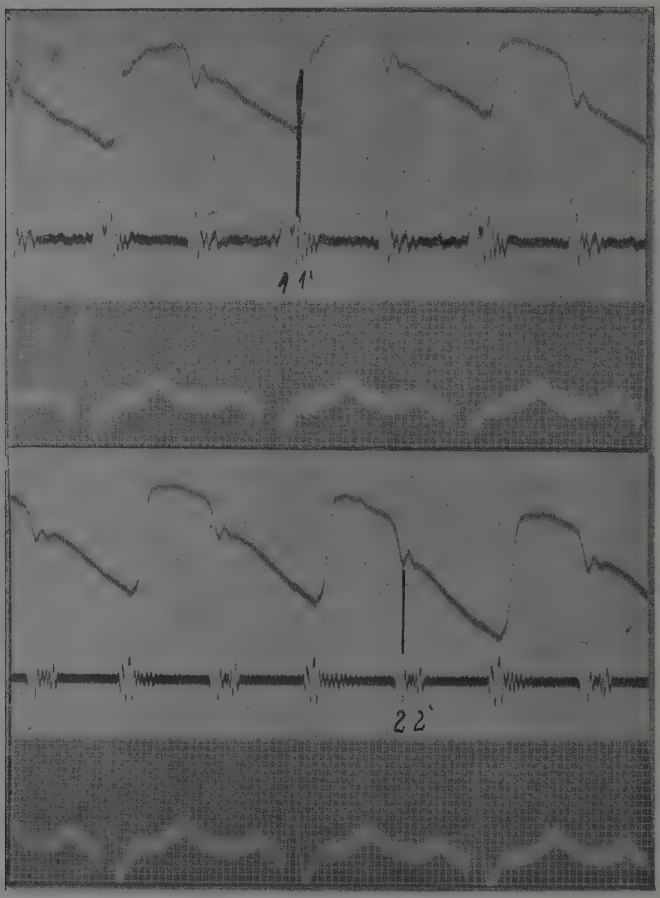


Fig. 11 — Desdobramento das bulhas no bloqueio de ramo. — No 1.º traçado, obtido no foco mitral, notar que a 1.ª bulha é representada por dois grupos de vibrações (1 e 1'; no 2.º traçado, feito à esquerda do esterno, 3.º intercosto, aparece nitidamente o desdobramento da 2.ª bulha (2 e 2'), cujo primeiro componente (2) é simultâneo com a incisura do pulso arterial central (carótida), correspondendo, pois, ao fechamento de válvula aórtica. Menina de 14 anos com miocardite crônica e bloqueio de ramo direito (ECG em D1).

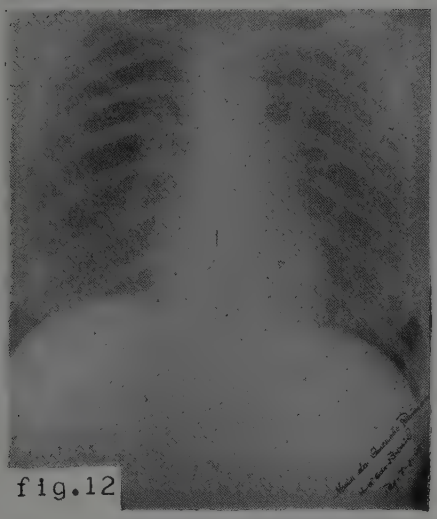


fig.12

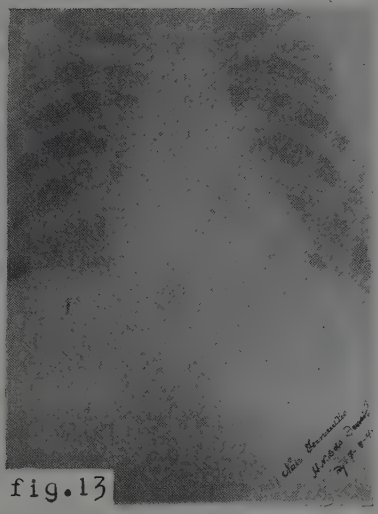


fig.13

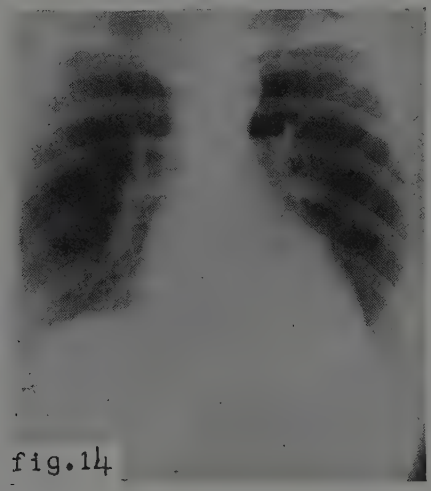


fig.14

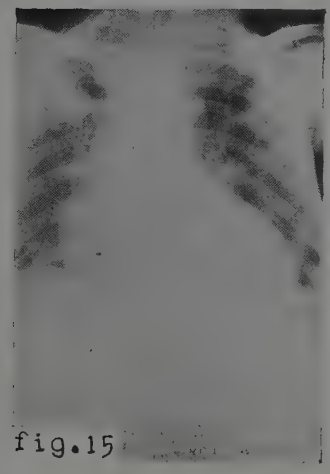


fig.15

Fig. 12 — Moderado aumento bilateral da área cardíaca; silhueta com configuração globosa. Menina de 12 anos com curva eléctrocardiográfica de BRD; 13 — Aumento moderado da área cardíaca, particularmente para a direita. Menina de 7 anos com bloqueio A-V de 1.º grau e BRD (fig. 21); 14 — Aumento moderado da área cardíaca para a esquerda e para baixo; aorta alongada; silhueta de configuração aórtica; 15 — Pronunciado aumento da área cardíaca para ambos os lados e acentuada dilatação cilyndrica da aorta. Lesão fibro-escava na metade superior do hemitórax direito com desvio do mediástino superior para êsse lado. Ver dados anátomo-clínicos na observação do caso ilustrativo n.º 4.

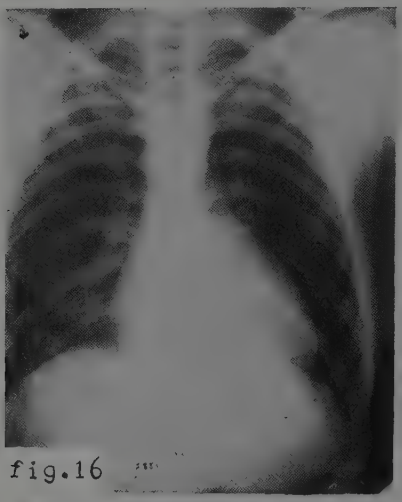


Fig. 16 — Moderado aumento bilateral e simétrico da área cardíaca. Paciente de 32 anos com bloqueio A-V total (fig. 34); 17 — Acentuado aumento da área cardíaca para ambos os lados, especialmente para a esquerda e para baixo; alongamento aórtico; êstase hilar bilateral. Paciente de 52 anos com bloqueio A-V total, crises sincopais freqüentes e insuficiência cardíaca; Fig. 18 — Pronunciado aumento bilateral e simétrico da área cardíaca. Paciente de 24 anos com bloqueio A-V total e sem sintomatologia cardíaca. (Fig. 33); Fig. 19 — Pronunciado aumento bilateral da sombra cardíaca, especialmente para a esquerda e para baixo; campos pulmonares sem sinais de êstase parenquimatosa acentuada. Homem de 22 anos com fibrilação auricular, bloqueio A-V total (Fig. 24) e insuficiência cardíaca congestiva. O paciente morreu um mês mais tarde, não se tendo conseguido a autópsia.

como evidência presuntiva de cardiopatia em zona endêmica da doença de Chagas.

Estudo radiológico — Em casos de cardiopatia crônica chagásica, a área cardíaca mostra-se quase sempre aumentada, variando o aumento em amplos limites, desde os graus iniciais até às formas extremas de dilatação cardíaca, de acôrdo principalmente com a extensão das lesões miocárdicas. Os graus mais pronunciados de aumento cardíaco encontram-se em casos de miocardite crônica com bloquêio A-V total, fibrilação auricular ou insuficiência cardíaca congestiva. Nesses casos o coração pode atingir proporções enormes (figs. 18, 19 e 41). Nos casos iniciais, não complicados por insuficiência cardíaca ou bloquêio A-V total, o aumento cardíaco é em regra moderado e só apreciável ao exame radiológico; à medida que progride a afecção miocárdica, a área cardíaca vai se tornando cada vez maior, de tal modo que, quando o indivíduo chega a apresentar insuficiência cardíaca, o coração mostra-se sempre aumentado, usualmente em grau pronunciado. Em estudos radiológicos seriados, Aguirre e Gimenez ([41]) encontraram variações acentuadas e transitórias da área cardíaca em casos de miocardite aguda, fato êsse que consideram característico dessa forma de cardiopatia.

O aumento do coração atinge a tôdas as cavidades de maneira mais ou menos homogênea, originando-se um aumento bilateral da sombra cardíaca, cuja configuração reveste-se de aspecto globoso, comumente encontrado nos processos miocárdicos. Há nítido predomínio do aumento dos diâmetros transversais sôbre o dos longitudinais e a silhueta mostra-se alargada. Na maioria dos casos, há aparentemente predomínio do aumento das cavidades direitas, pelo menos durante certas fases da evolução da cardiopatia; menos vêzes o aumento cardíaco processa-se preponderantemente às expensas da cavidade ventricular esquerda, encontrando-se então uma silhueta alongada, com ponta abaixada e arco inferior esquerdo proeminente e convexo. Se coexistirem sinais de alongamento ou dilatação aórtica, devidos a um processo concomitante, a silhueta apresenta-se com a configuração aórtica (fig. 14). A sombra aórtica não é alterada na doença de Chagas e se houver sinais de dilatação ou de alongamento dêsse vaso (fig. 15), devem êstes ser atribuídos a um processo de outra natureza (sífilis, artériosclerose, etc.)

Os sinais de estase pulmonar em regra não são muito acentuados, mesmo em casos de insuficiência cardíaca. Contrastando com o grande aumento da sombra cardíaca, os campos pulmonares em muitos casos são perfeitamente transparentes e não apresentam sinais de estase parenquimatosa. Por outro lado, a estase hilar é bastante freqüente,, particularmente em casos de bloqüeio A-V total com insuficiência cardíaca. Em alguns casos de insuficiência cardíaca, a estase pulmonar, hilar e parenquimatosa, é pronunciada (figura 47) e podem aparecer sinais de derrâme na cavidade pleural (fi. 45).

O grau de aumento do coração constitui um dos elementos mais importantes para julgar o prognóstico da cardiopatia crônica chagásica, sendo êste, em igualdade de outras condições, tanto mais sombrio quanto maior a extensão da área cardíaca evidenciada pelo exame radiológico.

Estudo electrocardiográfico — Desde os estudos iniciais sôbre a tripanosomíase americana, as desordens do ritmo cardíaco, pela freqüencia com que se manifestam e pela intensidade de que se revestem nas formas crônicas da doença, chamaram particularmente a atenção dos diversos pesquisadores, merecendo estudos especiais por parte de vários autores, especialmente Chagas, E. Villela ([53]) e E. Chagas ([55]). As arritmias constituem em suas diversas modalidades a grande manifestação desta fase da doença e o elemento mais precioso para avaliar a freqüência endêmica da infecção pelo *S. cruzi*. Observou Chagas diversas modalidades de arritmias na forma crônica cardíaca, assinalando particular importância aos distúrbios da condução e a alguns tipos de perturbação na formação do estímulo, tais como as extra-sístoles ventriculares, que representam a arritmia mais comum, e a fibrilação e o "frutter" auriculares, que traduzem um prognóstico particularmente grave; observou ainda a ocorrência de extra-sístoles auriculares, raras, e alterações do ritmo sinusal: taquicardia, bradicardia e arritmia sinusais.

Descreveram Chagas e Villela diversos tipos de bloqüeio auriculoventriculares, registrando a grande freqüência com que ocorrem, desde o bloqüeio A-V simples, que é o mais comum e que representa uma das manifestações iniciais da lesão cardíaca, até o bloqüeio A-V total, que, segundo êstes autores, é verificado na esquizotripanose mais que em qualquer outro tipo de cardiopatia. Os estudos de E. Chagas vieram confirmar todos os acha-

dos anteriores de CHAGAS e VILLELA e mostraram, além disso, freqüentes alterações dos complexos auriculares e ventriculares. MAZZA (57) assinala em 15% dos seus casos alterações electrocardiográficas que descreve como devidas "a uma defeituosa irrigação coronária". ROMANA e COSSIO (58), analisando os electrocardiogramas de 31 casos, encontraram 22 com bloqueios intraventriculares, ou seja, 71%.

Em estudo electrocardiográfico (*) feito sôbre 183 casos crônicos de doença de Chagas no Centro de Estudos e Profilaxia desta infecção em Bambuí, encontramos 90 casos anormais e 93 normais. A percentagem de casos com lesão miocárdica evidenciada pelo ECG foi, pois, de 49,2%. O grupo estudado compreendia indivíduos de idade variando em amplos limites e com tempo de doença variável nos casos em que êste pôde ser seguramente determinado.

Dentre os 90 casos com electrocardiograma anormal, encontraram-se 83% de distúrbios da propagação do estímulo (aurículo-ventricular e intraventricular) e 42% de distúrbios da formação do estímulo, havendo em 25% associação de ambos os tipos de distúrbios do ritmo. Só em 11% dos casos não havia distúrbios do ritmo cardíaco, e as alterações electrocardiográfica limitavam-se a anormalidades do complexo ventricular.

Dentre os 90 casos com eletrocardiograma anormal, encontram-se distúrbios da propagação do estímulo (aurículo-ventricular e intra-ventricular) 79 vezes e distúrbios da formação do estímulo 39 vezes, estando associados êsses dois tipos de arritmia em uma terça parte dos casos. Só em 11% dos casos não havia distúrbios da formação ou da propagação do estímulo e as alterações eletrocardiográficas limitavam-se a anormalidades do complexo ventricular.

Devemos, entretanto, mencionar que alguns casos que apresentavam distúrbios da formação do estímulo, como sejam extra-sístoles ventriculares unifocais, arritmia sinusal ou taquicardia sinusal, isoladamente, sem se acom-

(*) Comunicação feita à 2.ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rio, Junho de 1945.

panharem de outras alterações nos traçados, não foram incluídos no grupo dos anormais, por não constituirem essas alterações evidência segura da presença de lesão miocárdica, embora, naturalmente, possam ser ocasionadas

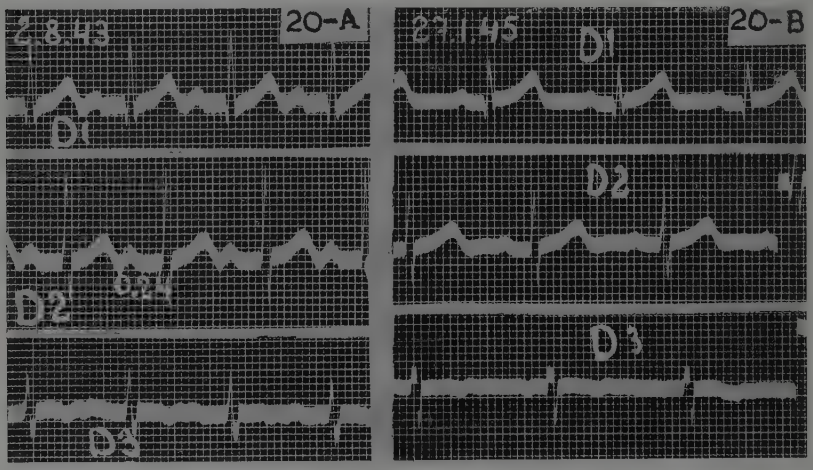


Fig. 20 — Bloqueio A-V de 1.º grau — A) P-R com 0.24", em 2-8-43; B) traçado feito em 27-1-45, mostrando normalização do espaço P-R, que está com 0,17". Menina de 13 anos com miocardite crônica

pela agressão parasitária ao miocárdio. Portanto, só foram considerados como anormais os casos que apresentavam alterações electrocardiográficas que certamente indicam lesão miocárdica.

Em 33 casos com tempo de doença conhecido, obtiveram-se traçados anormais em 11 (33%), dos quais 8 eram de bloqueio A-V do 1.º grau e 3 de anomalias do complexo ventricular. A elevada percentagem (72,7% sôbre os anormais) de bloquêio A-V do 1.º grau, observada em casos todos êles com menos de 5 anos de infecção, sugere que êste distúrbio da condução seja uma das mais precoces manifestações electrocardiográficas de alteração miocárdica na esquizotripanose. Por outro lado, fala a favor disso o estudo estatístico de todos os casos de bloquêio A-V do 1.º grau em relação à idade dos pacientes, o qual mostrou acentuado predomínio dêste distúrbio da condução nos grupos de baixa idade (5 a 20 anos)

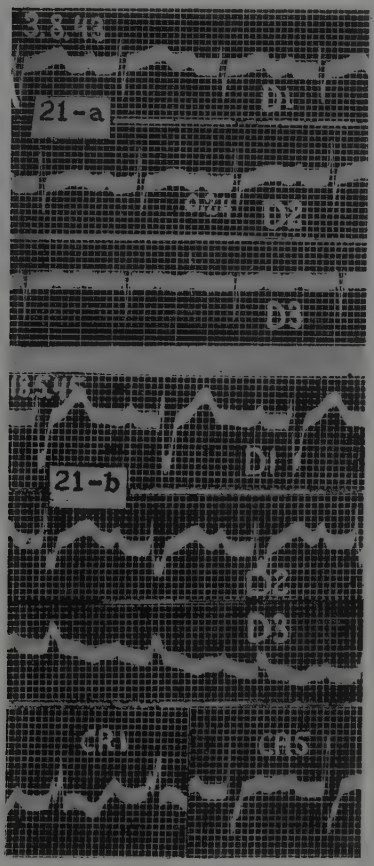


Fig. 21 — Bloqueio A-V do 1.º grau. Bloqueio de ramo direito. — A) Traçado feito em 3-8-43: P-R com 0.24", QRS normal. B) Em 18-5-45: persiste o bloqueio A-V do 1.º grau e apareceu bloqueio de ramo direito. Menina de 7 anos com moderado aumento da área cardíaca (fig. 13) e xeno positivo.

O quadro abaixo indica a freqüência das diversas alterações electrocardiográficas, verificadas em 90 casos com traçados anormais :

1)	*Bloqueio A-V do 1.º grau*	32 vêzes
2)	*Bloqueio A-V do 2.º grau*	3 "
3)	*Bloqueio A-V total*	9 "
4)	*Bloqueio intra-ventricular* :	
	a) *de ramo esquerdo*	—
	b) *de ramo direito*	35 "
5)	*Outras alterações do QRS* :	
	(baixa voltagem, espessamentos e entalhes anormais)	6 "
6)	*Alterações primárias de ST e T*	9 "
7)	*Alterações associadas de QRS e ST-T*	13 "
8)	*Alterações da onda P*	5 "
9)	*Distúrbios da formação do estímulo* :	
	a) *Extra-sístoles* : auriculares	6 "
	a) *Extra-sístoles* : nodais	1 vez
	a) *Extra-sístoles* : ventriculares	24 vêzes
	b) *Fibrilação auricular*	4 "
	c) *Taquicardia paroxística* : supra-ventricular	1 vez
	c) *Taquicardia paroxística* : ventricular	3 vêzes

A seguir, descreveremos brevemente êsses tipos de alterações electrocardiográficas.

Bloqueio A-V do 1.º grau — Constitui um dos tipos mais freqüentes de distúrbio do ritmo na cardiopatia crônica. Pode ser transitório, regredindo completa ou incompletamente (fig. 20), ou pode estabelecer-se de maneira definitiva, como é o caso da fig. 21, em que persistiu inalterado durante um período de cêrca de 2 anos. Outras vêzes, pode observar-se a sua progressão para o bloqueio do 2.º grau (fig. 22).

Bloqueio A-V do 2.º grau — Pode manifestar-se sob a forma irregular (fig. 22), em que algumas ondas P são ocasionalmente bloqueadas, ou sob a forma de bloqueio parcial regular, usualmente do tipo 2:1 (fig. 23-A). Algumas vêzes o espaço P-R aumenta progressivamente até que uma onda P deixa de ser seguida do complexo ventricular, após o que recomeça novamente êsse ciclo de alongamento do espaço P-R (períodos de Wenckebach). Tanto o bloqueio A-V do 1.º como o do 2.º grau pode estar acompanhado de bloqueio intra-ventricular (figs. 21-B e 23-A). A administração de atropina pode diminuir o grau do bloqueio A-V, fazendo cessar as falhas ven-

(*) Esta incidência apenas representa a verificada nos traçados disponíveis. Sem dúvida, a extra-sistolia é mais freqüente do que possam sugerir as cifras assim apuradas.

triculares (E. CHAGAS), mas usualmente não chega a normalizar a condução aurículo-ventricular, o que prova que, embora tenha certa influência o

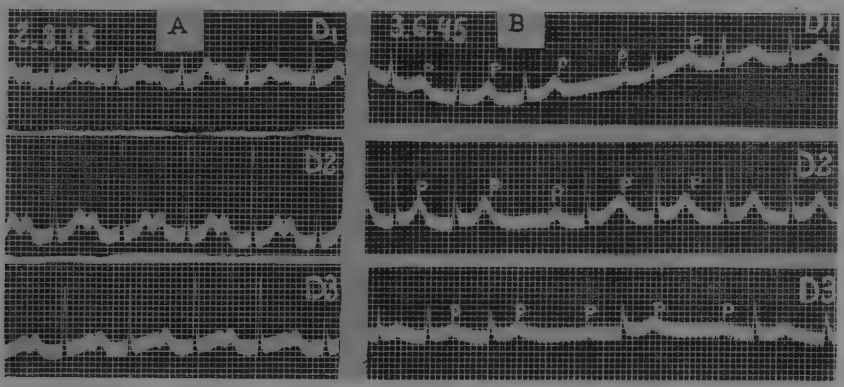


Fig. 22 — Bloqueio A-V do 2.º grau. — A) Em 2-8-43: Ritmo cardíaco regular com freqüência auricular e ventricular 125. Bloqueio A-V do 1.º grau (P-R = 0.23"). B) Em 3-6-45: Ritmo cardíaco irregular, bloqueio A-V do 2.º grau (nas três derivações observam-se ondas P não seguidas de complexos ventriculares). Menina de 10 anos, xeno positivo.

fator vagal, êsses bloqueios dependem essencialmente de alterações estruturais dos tecidos específicos.

Ocasionalmente pode observar-se a passagem transitória dêste bloqueio para o A-V total.

Bloqueio A-V total — E' também um distúrbio freqüente em casos de cardiopatia chagásica crônica, e sua presença em indivíduos com menos de 40 anos deve fazer suspeitar esta etiologia, mòrmente se o paciente mora ou provém de zona infestada por barbeiros. Sem dúvida, chama a atenção a *alta incidência* (10%) *do bloqueio A-V total na miocardite crônica esquizotripanósica, incidência que é muito maior que a encontrada em qualquer outro tipo etiológico de cardiopatia.* Já dizia CHAGAS ser esta por excelência a doença do pulso lento permanente.

Geralmente o bloqueio A-V total é permanente, mas não raro, nesta infecção, encontram-se indivíduos com bloqueio A-V parcial que apresentam períodos transitórios de bloqueio total.

O ritmo auricular é quase sempre de origem sinusal. Freqüentemente encontram-se nestes casos alterações transitórias dos complexos auriculares, manifestadas por entalhes e irregularidade de contornos, chegando mesmo à bifidez da onda P (fig. 33), alargamento ou aumento da voltagem dêste acidente.

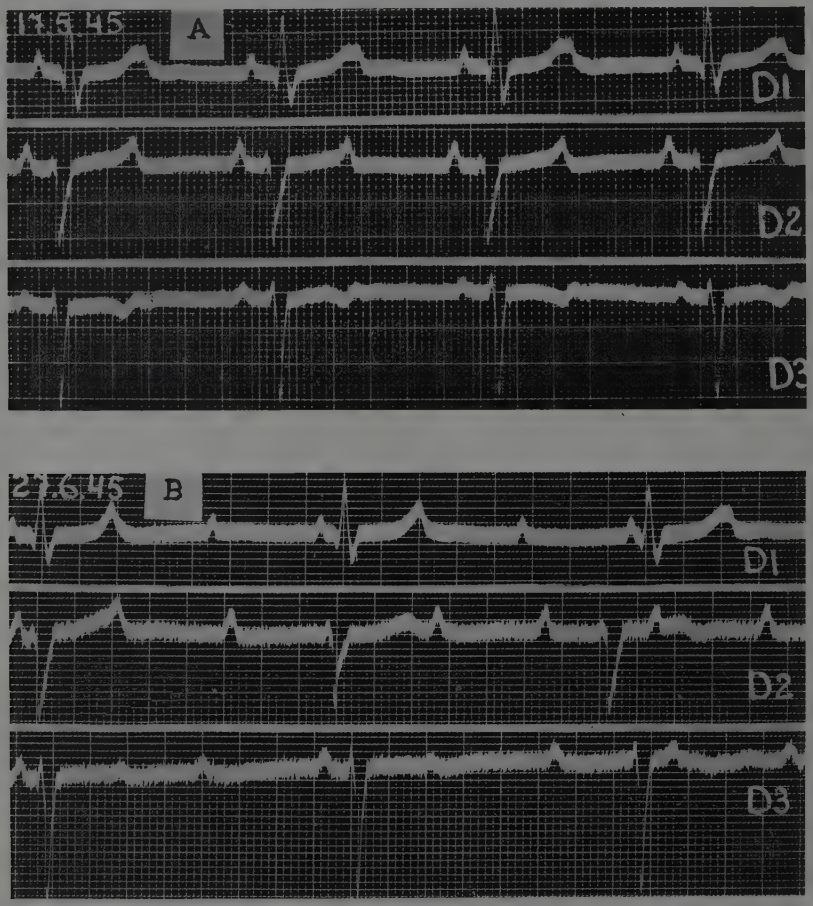


Fig. 23 — Bloqueio A-V parcial 2:1 com bloqueio de ramo direito. Bloqueio A-V total transitório. — A) Em 17-5-45: Bloqueio A-V parcial 2:1. Freqüência auricular 100, freqüência ventricular 50. Notar a relação fixa de tempo entre as ondas P e os complexos ventriculares. Notar ainda a presença de bloqueio de ramo direito. B) Em 27-6-45: O bloqueio A-V tornou-se total, não mais havendo relação constante de tempo entre as ondas P e os complexos ventriculares. Freqüência auricular 100, ritmo ventricular ligeiramente irregular, com freqüência entre 37 e 40. QRS com configuração idêntica à do traçado anterior. Uma semana mais tarde o traçado mostrou novamente bloqueio A-V parcial 2:1. Mulher de 32 anos com miocardite crônica esquizotripanósica.

Ocasionalmente pode estar presente a fibrilação auricular (fig. 24), associação esta que confere aos pacientes um prognóstico particularmente grave, encontrando-se nesses casos grande aumento da área cardíaca (fig. 19), acompanhado muitas vêzes de sinais de insuficiência cardíaca congestiva, com sobrevida de poucos meses.

O complexo ventricular quase sempre se mostra alargado e em todos os nossos casos, com exceção de um que será mencionado mais adiante, mostrou a configuração de bloqueio de ramo direito. Diante da precariedade dos nossos critérios atuais para o diagnóstico de bloqueio intraventricular em presença do bloqueio A-V total, é difícil dizer se êste alargamento e essa direção dos complexos ventriculares representam realmente associação das duas condições (bloqueio A-V total e bloqueio de ramo direito) ou são simplesmente o resultado da excitação assincrônica dos ventrículos, conseqüente à situação inferior do foco ectópico que comanda o ritmo idioventricular.

E' todavia de estranhar que em todos os 9 casos de bloqueio A-V total, se tenha comprovado uma excitação atrasada do ventrículo direito sôbre o esquerdo (configuração de BRD), justamente em uma forma de cardiopatia

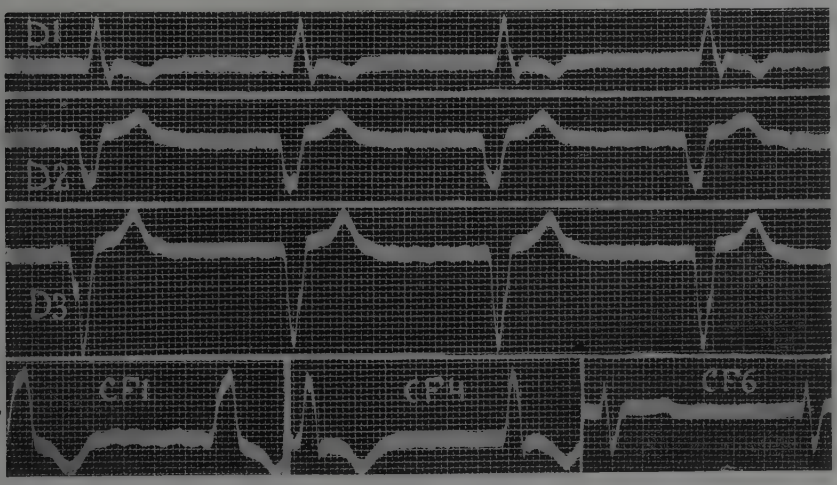


Fig. 24 — Fibrilação auricular e bloqueio A-V total. — Ritmo ventricular regular, freqüência 43. QRS tipo bloqueio de ramo direito. Homem de 22 anos; caso mortal; xeno positivo; ver radiografia fig. 71.

que, de uma maneira tôda particular, como veremos a seguir, só ocasionou em nossos casos, que apresentavam distribuição supra-ventricular do estímulo, bloqueios intra-ventriculares do ramo direito. Por outro lado, a pas-

sagem do bloqueio A-V parcial com bloqueio de ramo direito para bloqueio A-V total sem modificação na direção ou configuração dos complexos ventriculares, constitui também um argumento a favor da interpretação de que o alargamento do complexo ventricular nos casos de bloqueio A-V total seja devido a uma concomitância de bloqueio intraventricular.

Evandro Chagas ([55]) teve oportunidade de acompanhar um caso durante 4 anos, no qual verificou inicialmente um bloqueio A-V total com QRS do tipo supra-ventricular e que posteriormente apresentou alargamento dos complexos ventriculares, que adotaram a configuração de BRD com persistência do bloqueio A-V total. O caso ilustrado na fig. 34 é particularmente instrutivo no que concerne às modificações da direção da fase inicial do complexo ventricular. O primeiro traçado mostra um bloqueio A-V total com complexos ventriculares do tipo BRE e todos os demais traçados dêste paciente apresentaram configuração de BRD, porém variáveis em sua direção (divergente, convergente, como se vê pelos traçados B, C, D, E, F). Há tôda probabilidade de que neste caso a dissociação A-V dependa de um bloqueio bilateral de ramos. Todavia, o fato de não terem sido feitas derivações precordiais no traçado A, não ficando portanto provada de maneira incontestável a precessão ventricular direita nesta ocasião, pode dar margem ao estabelecimento de certas reservas no que respeita à verdadeira localização do ramo bloqueado, a julgar exclusivamente pelo aspecto das derivações periféricas.

Queremos. desde logo, chamar a atenção para um tipo particular de configuração do QRS em casos de bloqueio intra-ventricular, encontrado não raramente em casos de miocardite crônica esquizotripanósica e só excepcionalmente em outras formas de cardiopatia, consistindo em um QRS alargado com S1 pequeno, às vêzes quase imperceptível, e S2 e S3 profundas, imprimindo à fase inicial do complexo ventricular uma direção extremamente divergente e que nas derivações precordiais, ao contrário do que se poderia esperar pelo aspecto das periféricas, evidencia sinais típicos de BRD.

Nos casos de bloqueio A-V total observa-se comumente variabilidade na freqüência das contrações ventriculares e na configuração do complexo ventricular (fig. 25), traduzindo instabilidade na localização do foco de excitação idioventricular, instabilidade esta que, segundo tôda probabilidade, é condicionada pela própria variabilidade das lesões evolutivas produzidas no miocárdio pelo *Schizotrypanum cruzi*.

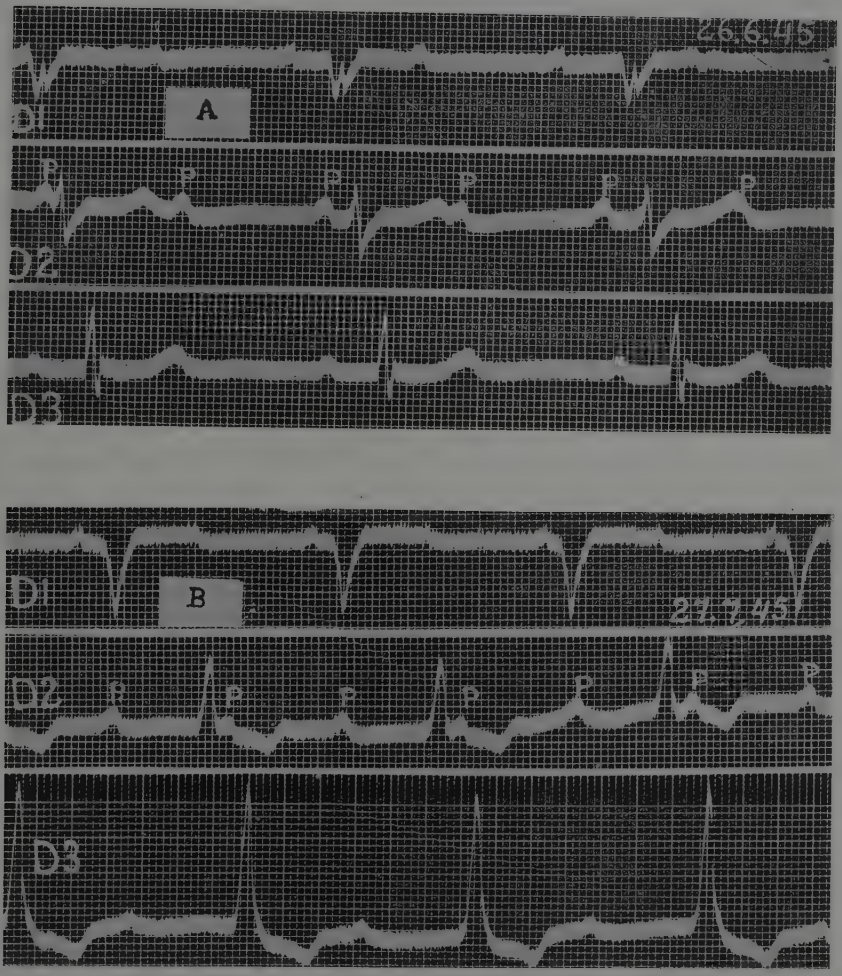


Fig. 25 — Bloqueio A-V total. — A) Ritmo ventricular regular; freqüência 37; freqüência auricular 75. B) Um mês mais tarde: ritmo ventricular regular, freqüência auricular 100. O QRS tornou-se muito convergente e a onda T negativa em D2 e D3. Nesta miocardite comumente se observam, nos casos de bloqueio A-V total, variações na freqüência do ritmo idioventricular e na configuração do complexo ventricular.

Verificou Chagas uma diminuição progressiva da freqüência ventricular com o progredir da lesão miocárdica, chegando mesmo nos períodos finais a freqüência dos batimentos a ficar reduzida a 10 e mesmo 5 por minuto. De qualquer forma, embora esta diminuição progressiva nem sempre se observe, a variabilidade na freqüência ventricular e a mutabilidade na configuração dos complexos ventriculares constituem, em regra geral, índices de mau prognóstico. Também temos observado alterações transitórias particulares na fase final do complexo ventricular, as quais serão adiante descritas.

Bloqueio de ramo direito — Constituiu na nossa estatística a forma mais freqüente de distúrbio da condução, estando presente em 39% dos casos com electrocardiogramas anormais (*) e incidindo em 18% do total de casos examinados. E', pois, essa uma incidência muito elevada, relativamente à que ocorre nas demais cardiopatias, nas quais os bloqueios intra-ventriculares constituem distúrbios pouco freqüentes. Assim, White encontrou uma incidência de 7,3 por cento em 10.000 casos submetidos a exame electrocardiográfico no Massachusetts General Hospital, no período 1916-1930; Sigler, em 5.000 casos, nos quais foram feitos cêrca de 10.500 electrocardiogramas, verificou uma incidência a 4,3 por cento de bloqueios intra-ventriculares, e Cowan e Ritchie em igual número de casos encontraram a incidência de 1%. No Serviço de Cardiologia do Instituto dos Industriários, em 1943, encontrámos entre 2.200 casos 36 com bloqueio intra-ventricular, ou seja, uma incidência de 1,6%. Torna-se, assim, evidente a *elevada incidência do bloqueio intra-ventricular na cardiopatia crônica da doença de Chagas*.

Já mencionámos a importância do desdobramento permanente da 2.ª bulha como sinal físico sugestivo da presença de bloqueio intra-ventricular, tendo sido o diagnóstico de vários de nossos casos de Bambuí feito a partir dêste achado ausculatório.

Em regra o bloqueio intra-ventricular é permanente, mas ocasionalmente pode ser transitório. Em um dos nossos casos (fig. 40) manifestou-se transitòriamente um bloqueio de ramo direito por ocasião de uma crise de taquicardia paroxística supra-ventricular, persistindo 72 horas após a cessação desta.

As figs. 26 a 30 mostram vários tipos de BRD encontrados em casos de miocardite crônica esquizotripanósica. A fig. 26 exemplifica um tipo raro dêsse bloqueio, tendo o QRS uma direção convergente em D1 e D3.

(*) Si além dos 35 casos de BRD em que a distribuição do estímulo é supra-ventricular, incluirmos neste grupo os 9 casos de bloqueio A-V total, os quais apresentam complexos ventriculares alargados do tipo BRD, obteremos um total de 44 casos de bloqueio de ramo direito nos traçados anormais de doentes com cardiopatia crônica.

A fig. 28 mostra, por outro lado, um tipo de BRD relativamente freqüente nesta forma de cardiopatia, consistindo em um QRS essencialmente positivo em D1 e negativo em D2 e D3, o que imprime uma direção divergente à fase inicial do complexo ventricular. Algumas vêzes é tão pronunciada essa direção do QRS e tão pequena a profundidade da onda S em D1, que o aspécto das derivações periféricas pode dar a impressão errônea da presença de bloqueio de ramo esquerdo (fig. 29).

A fig. 30 mostra um tipo de BRD raramente encontrado, que corresponde ao tipo "não usual" descrito por Wilson. Pode notar-se a pequena amplitude de R1 e a negatividade do QRS em D2 e D3; além disso, nas derivações precordiais, o desaparecimento da deflexão inicial positiva nas posições 4, 5 e 6, sem alterações concomitantes da fase final do complexo ventricular. Estas alterações do QRS indicam lesão na parede anterior do ventrículo esquerdo (ver caso ilustrativo n. 4).

A fig. 31 mostra um ECG em que o QRS tem duração compreendida dentro dos limites normais (0,09"), mas a sua configuração geral muito se assemelha à que se encontra em casos de BRD. Interpretamos êsse tipo de ECG, que foi observado em três casos, como anormal, significando bloqueio incompleto do ramo direito. Dentre os 90 ECG anormais, portanto, 35 apresentavam curva de BRD, sendo 32 completos (QRS com duração maior que 0,10") e três incompletos (QRS entre 0.08 e 0.09").

Analisando-se casos de bloqueio intra-ventricular encontrados na prática cardiológica comum, verifica-se uma freqüência aproximadamente igual nos BRD e nos BRE. Ao contrário, *nos numerosos casos de bloqueio intraventricular verificados nos nossos casos de miocardite crônica esquizotripanósica, chama desde logo a atenção a peculiaridade de só serem êles representados por curvas de BRD.* Não se conhece a razão de ser dêsse curioso achado, nem se sabe se essa característica electrocardiográfica é expressão de uma alteração anatômica eletiva do ramo direito do feixe de His. Neste terreno portanto, só se podem, no momento, formular hipóteses.

Uma primeira possibilidade é representada pela sobrecarga de trabalho do coração direito, predispondo a êsse tipo de distúrbio da condução. Essa sobrecarga de trabalho pode ser absoluta ou relativa. No primeiro caso, seria necessária a existência de uma hipertensão na pequena circulação; há alguns fatos clínicos que, embora pouco significativos, sugerem essa possibilidade, quais sejam a acentuação relativa do tom pulmonar, encontrada em muitos casos, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca e, por outro lado,

EXPLICAÇÃO DAS FIGURAS 26, 27, 28, 29 e 30

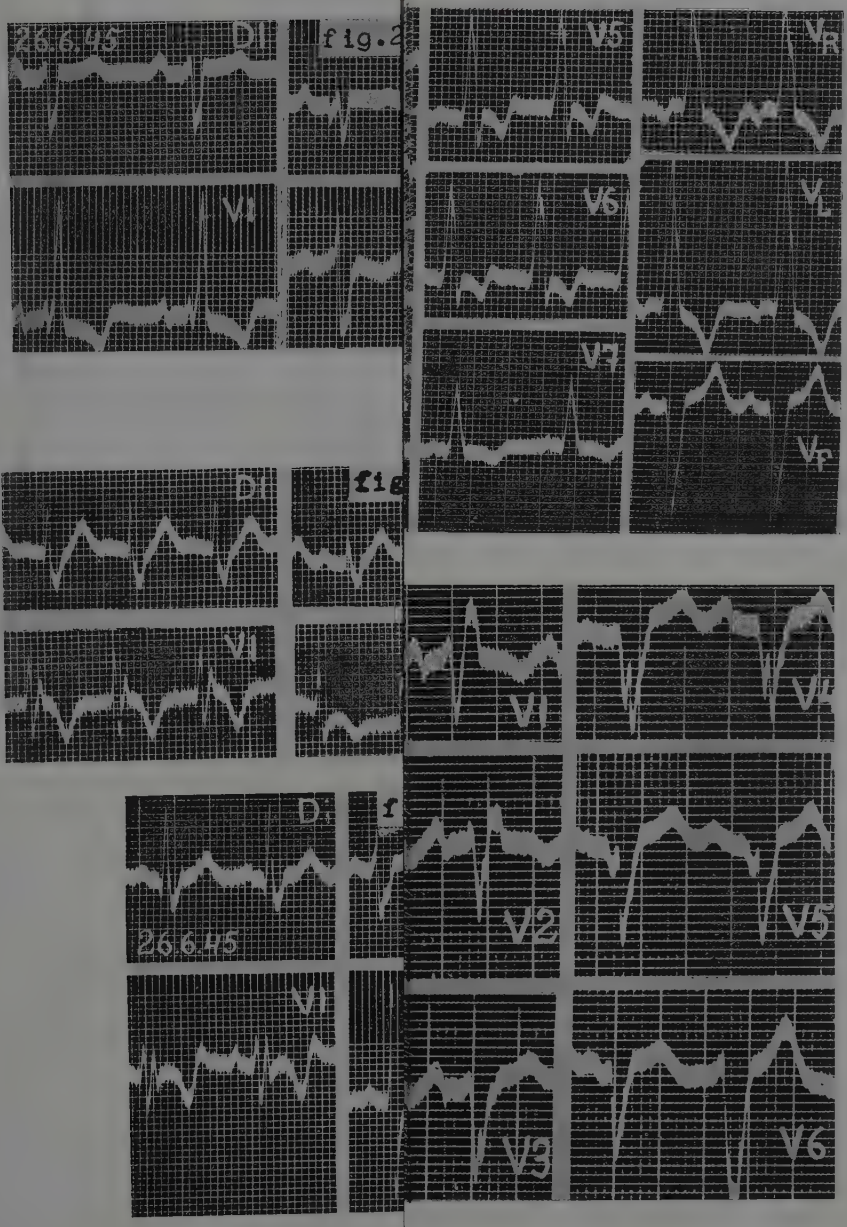
Fig. 26 — BRD tipo convergente (êste é um tipo pouco comum nesta cardiopatia). Homem de 44 anos com miocardite crônica e insuficiência cardíaca congestiva. A inversão da onda T em V5 é provàvelmente devida à ação digitálica.

Fig. 27 — BRD ligeiramente divergente (tipo 2 de Bayley). Menina de 12 anos com moderado aumento da área cardíaca (fig. 64); xeno positivo.

Fig. 28 — BRD muito divergente (tipo 4 de Bayley). Menina de 15 anos longilínea, com início da doença em Fevereiro de 1944. O primeiro traçado, feito 11 meses mais tarde, mostrou a presença de bloqueio de ramo direito.

Fig. 29 — Este traçado representa uma *forma atípica de BRD*, encontrada com relativa freqüência nesta cardiopatia. Notar que o QRS em D1 é quase inteiramente positivo, sendo muito discreta a onda S; e em D2 e D3 o QRS é quase inteiramente negativo, resultando nas derivações periféricas uma direção extremamente divergente do QRS. As derivações precordiais indicam a localização direita do ramo bloqueado. Nas derivações unipolares das extremidades esta forma de BRD é caracterizada pela positividade do QRS em Vr e Vl e negatividade em Vf.

Fig. 30 — Bloqueio de ramo direito com R1 pequena e S2, S3 profundas, correspondendo ao tipo "não usual" de BRD, descrito por Wilson. Notar a ausência da deflexão R nas posições à esquerda do precórdio. Caso mortal (ver dados anátomo-clínicos na obs. do caso ilustrativo n. 4).


26.6.45
DII
V1
fig.2
V5
VR
V5
V1
V7
VF
DII
V1
fig
VI
VII
V2
V5
V3
V6
DI
26.6.45
VI

a insuficiência cardíaca do tipo insuficiência ventricular direita, freqüentemente observado.

Como já notara Wenckebach a propósito do coração beri-bérico, sempre que o miocárdio sofre uma agressão difusa, esta repercute predominantemente sôbre as cavidades direitas, de paredes mais delgadas que as esquerdas,

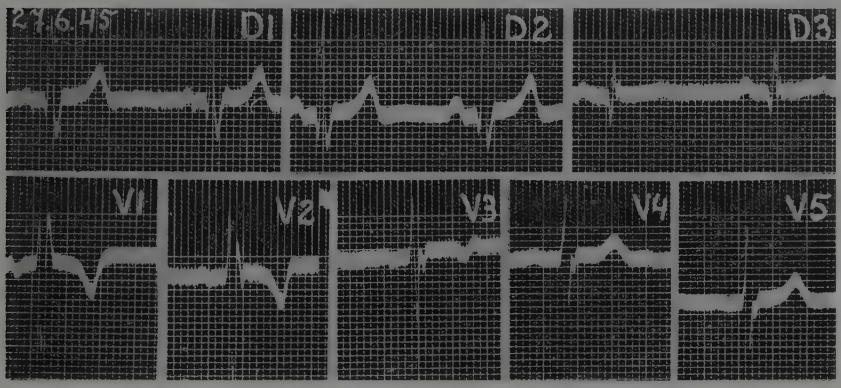


Fig. 31 — Bloqueio incompleto de ramo direito. — O QRS em D1 e D2 é trifásico, com deflexão S ligeiramente espessada; nas primeiras posições pre-cordiais há um duplo R (Rr') com inversão da onda T. A duração do QRS é 0.09". O ECG provàvelmente representa um bloqueio incompleto de ramo direito.

instalando-se, assim, um tipo de insuficiência cardíaca do tipo predominantemente direito. Atingindo a miocardite esquizotripanósica o músculo cardíaco de uma maneira difusa, assim se explicaria a maior diminuição da capacidade funcional do ventrículo direito em relação ao ventrículo esquerdo, fato êste que se tornará ainda mais fàcilmente compreensível se vier a ser demonstrada uma predominância das lesões sôbre as paredes ventriculares direitas.

Finalmente, a localização eletiva dos distúrbios da condução sôbre o ramo direito poderia ser ainda condicionada pela própria conformação anatômica dêsse ramo, o qual percorre indiviso um trajeto mais longo que o esquerdo, sendo assim mais acessível às agressões diretas de natureza tóxica ou parasitária da esquizotripanose.

Outras alterações do QRS — O alargamento do QRS esteve presente, pois, em 41 casos (9 com bloqueio A-V total e 32 com bloqueio de ramo direito). Outras alterações do QRS encontradas não raramente, são representadas por baixa voltagem (fig. 40), entalhes e espessamentos anormais (figs. 36, 37 e 38) e, finalmente, amplitude anormalmente pequena da defle-

xão R nas derivações precordiais (figs. 35, 36 e 37). Essas alterações do QRS podem estar associadas a anormalidades de ST-T ou estar isoladas.

Em nenhum caso, exceto os de bloqueio A-V total ou de bloqueio intraventricular, ocorreu alta voltagem do QRS, que sugerisse a existência de hipertrofia preponderante de um dos ventrículos, mas ocasionalmente encontrou-se desvio acentuado do eixo elétrico para a esquerda (fig. 37). *A raridade dos sinais electrocardiográficos de hipertrofia cardíaca nos casos de miocardite crônica esquizotripanósica constitui também um dos aspectos particulares do electrocardiograma desta cardiopatia, uma vez que as curvas de preponderância são freqüentes nos demais tipos comuns de cardiopatia* (hipertensiva, reumática, sifilítica, congênita).

Alterações primárias de S-T e T — Achavam-se presentes em 22 casos, em 9 dêles sob a forma isolada e em 13 associadas a alterações concomitantes do QRS. Vamos nos ocupar agora de 3 casos em que essas alterações da fase final do complexo ventricular têm a característica de serem evolutivas e transitórias. Nos demais 19 casos de alterações primárias de S-T e T estas se mostraram estáveis, não se modificando em traçados obtidos, às vêzes, com longo intervalo de tempo.

Os casos de alterações evolutivas de S-T e T são ilustrados nas figs. 32, 33 e 34. Na fig. 32-B observa-se um desnivelamento de S-T para cima em D1 e para baixo em D3 e D2, ausentes no traçado *A;* além disso, em *B* a onda T tornou-se positiva em D1 e houve diminuição de sua amplitude em D3; a onda T nas derivações precordiais mostra-se entalhada nas 3 últimas posições.

A fig. 33 mostra em A uma pronunciada depressão do segmento S-T em D3 e D2, juntamente com discreta elevação em D1; nas derivações précordiais há pronunciada elevação de S-T, particularmente nas três primeiras posições, e êste segmento mostra-se curvilíneo, continuando-se com uma onda T negativa em tôdas as posições. Doze dias mais tarde o traçado mostrou regressão parcial dessas alterações, podendo observar-se nìtidamente no traçado *B* diminuição do supra-desnivelamento de ST e da negatividade de T nas derivações precordiais, particularmente em CF5, em que o ST não mais se mostra desnivelado e a onda T é essencialmente iso-eletrica. O traçado tirado 19 dias mais tarde, ou seja, um mês após o primeiro, mostra (*traçado C*) regressão práticamente completa das alterações primárias da fase final do complexo ventricular. Pode obeservar-se em relação ao 1.º traçado (*A*): diminuição da amplitude de T1, aumento da amplitude de T3, desaparecimento do supra-desnivelamento de S-T nas precordiais e positividade da onda T em CF5. O *traçado D*, feito cêrca de dois meses mais tarde, exemplifica no mesmo doente

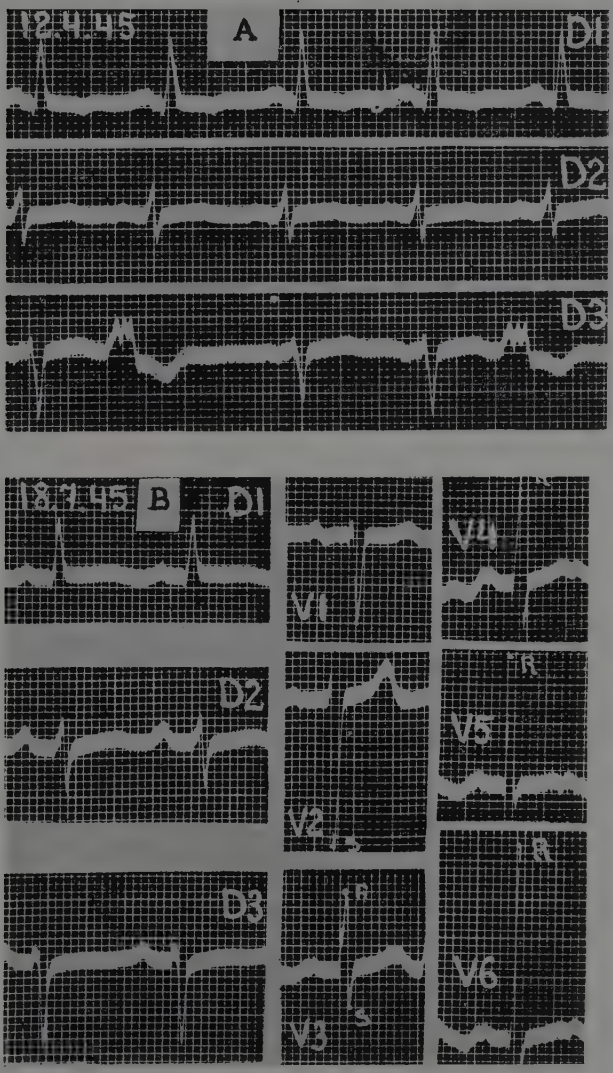


Fig. 22 — *Alterações de ST-T.* — A) Em 12-4-45: Desvio do eixo elétrico para a esquerda com T1 negativa, T2 e T3 positivas. QRS ligeiramente espessado, mas com duração normal (0,08"). Extrasístole ventriculares. A curva sugere hipertrofia ventricular esquerda. Mulher de 32 anos com miocardite crônica esquizotripanósica (xeno = positivo), hipertensão arterial (178 x 106) e sintomas de insuficiência cardíaca. B) Em 18-7-45: Notar o aparecimento de bloqueio A-V do 1.º grau (P-R = 0,22") e de alterações na fase final do complexo ventricular: S-T ligeiramente elevado em D1 e deprimido em D3 e D2: T1 positiva, T3 isolétrica; onda T entalhada nas posições à esquerda do precórdio; QRS inalterado. Ausência de manifestações dolorosas precordiais.

novo período de alterações primárias de ST-T, observando-se nas derivações precordiais (excepto CF1) o supra-desnivelamento de ST, que se mostra curvilíneo, e a profunda negatividade da onda T.

Êsse doente nos tem proporcionado a oportunidade de observar numerosos desses períodos de alterações primárias transitórias de ST-T. Em verdade, nestes últimos meses, em que se fizeram eletrocardiogramas seriados, com intervalos de poucas semanas, o paciente, a despeito da ausência de manifestações subjetivas, tem mostrado variações sucessivas nos diversos traçados, no que respeita à fase final do complexo ventricular, observando-se por vezes o início de um novo período de alterações, quando ainda nem se havia processado o desaparecimento completo das alterações que estavam em regressão.

A fig. 34 mostra diversos traçados de um paciente com bloqueio A-V total, nos quais se podem verificar, além das variações do complexo ventricular, determinadas pela situação diversa do foco ídio-ventricular, alterações primárias transitórias de ST-T, acompanhadas de modificações concomitantes do QRS. Assim, no *traçado D* observa-se claramente o aparecimento, em relação ao *traçado C*, de uma profunda negatividade da onda T em tôdas as posições precordiais (em CFI há alterações primárias e secundárias da onda T), ao mesmo tempo que diminuição da amplitude de R nessas derivações; nas derivações periféricas T1 tornou-se iso-elétrica e T2 e T3 mostram-se positivas e amplas. Os traçados seguintes, *E* e *F*, mostram a regressão completa dessas alterações primárias da fase final do complexo ventricular (notar a persistência das alterações secundárias de ST-T em CF1). Observa-se que essa regressão não se processou de maneira homogênea em tôdas as derivações precordiais, sendo mais rápida (*traçado E*) nas posições 2 e 3 (9 dias) ao passo que nas últimas posições precordiais só após 13 dias as curvas se normalizaram. Deve notar-se que também a fase inicial do complexo ventricular sofreu alterações regressíveis, observando-se o aumento de amplitude da deflexão R nos *traçados E, F* em relação ao *traçado D.*

Em síntese : *temos observado em casos de miocardite crônica esquizotripanósica, particularmente em pacientes com bloqueio A-V total, alterações da fase final do complexo ventricular muito semelhantes, senão idênticas, na forma, às encontradas em casos recentes de oclusão coronária.*

E' provável que essas curvas sejam originadas, na miocardite esquizotripanósica, por lesões miocárdicas situadas na superfície epicárdica da parede anterior do coração (miocardite epicárdica). Não observámos nenhum caso

com traçado do tipo "padrão de infarto posterior". Ocasionalmente as alterações primárias evolutivas de ST-T podem acompanhar-se de alterações transitórias concomitantes do QRS (diminuição da amplitude de R nas precordiais).

Alterações associadas de QRS e ST-T — Êste grupo de 13 casos é representado por traçados que apresentam alterações do QRS associadas a alterações primárias da fase final do complexo ventricular, sendo, pois, estas e aquelas independentes entre si. As alterações do QRS são variadas, e usualmente representadas por espessamentos ou entalhes anormais, baixa voltagem do QRS ou amplitude anormalmente pequena da deflexão R nas derivações precordiais. As alterações da fase final são representadas por inversão anormal da onda T ou baixa voltagem desta. A negatividade de T pode ser em D1, ou nas precordiais, ou ainda em D2 e D3. Estas alterações da onda T diferem das descritas mais acima por serem estáveis e não se acompanharem de desnivelamentos pronunciados de S-T.

EXPLICAÇÃO DA FIGURA 33

Homem de 24 anos com miocardite crônica esquizotripanósica, grande aumento do coração (fig. 18) e bloqueio A-V total. O paciente não referia sintomas cardíacos, tendo sido enviado a exame por haverem constatado a presença de "arritmia".

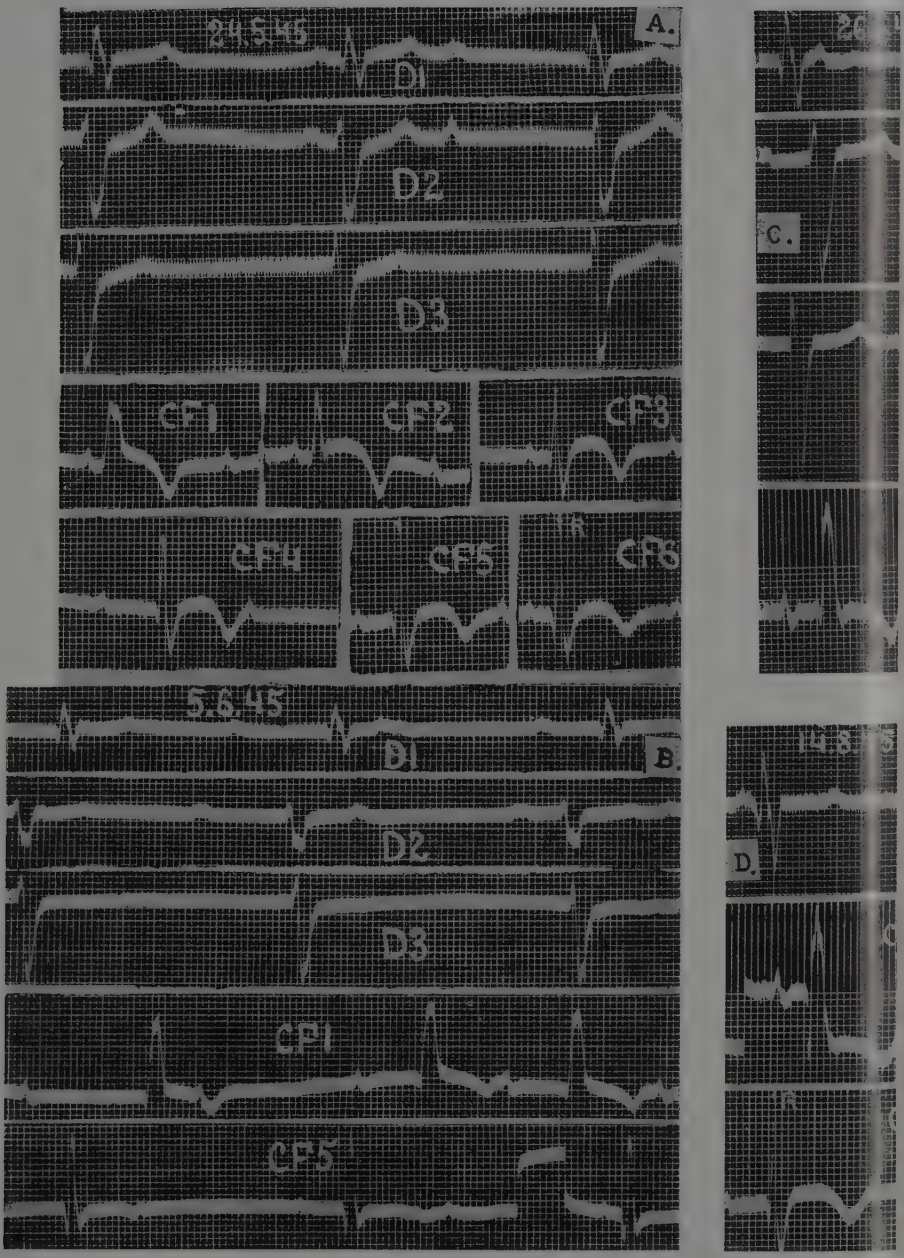
A) Em 24-5-45 : Ligeira elevação de S-T em D1, com nítida depressão em D2 e D3 ; onda T positiva nas derivações periféricas. Nas precordiais o S-T apresenta um aspecto curvilíneo, de convexidade superior, e mostra-se supra-desnivelado em tôdas as posições do precórdio, particularmente em 1 e 2. A onda T é negativa em tôdas as derivações precordiais. Essas alterações de S-T e T são idênticas na forma às que se observam em casos de infarto agudo da parede anterior do coração, na cardiopatia antériosclerótica.

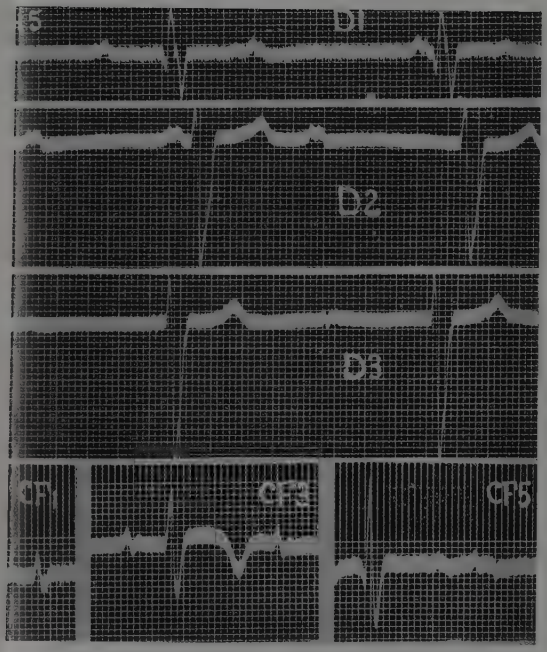
B) Em 5-6-45 : 12 dias mais tarde ainda persistem, embora atenuados, os desnivelamentos de ST e a onda T apresenta-se menos profundamente negativa em CF1 e já quase positiva em CF5. T3 iso-elétrica.

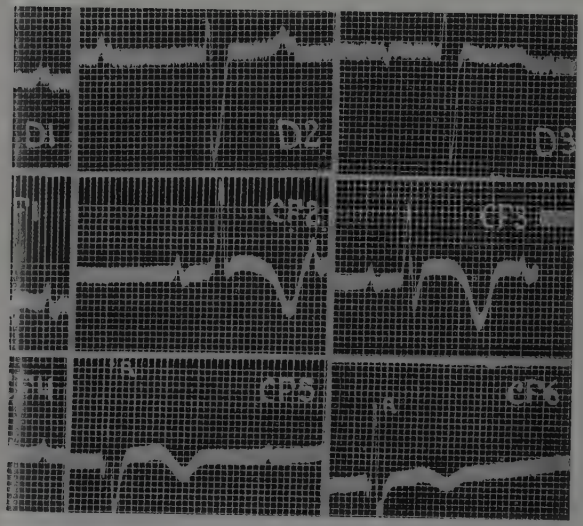
C) Em 26-6-45 : As derivações periféricas já não mostram as desnivelamentos de ST e houve aumento da positividade de T3. Em CF1 há discreta depressão de ST com inversão da onda T ; em CF3 o segmento ST é ainda ligeiramente elevado e a onda T profundamente negativa, pontiaguda e simétrica; em CF5 a onda T tornou-se inteiramente positiva. Em síntese : houve regressão quase completa das alterações primárias do segmento ST e da onda T.

D) Em 14-8-45 : Êste traçado volta a apresentar alterações primárias de ST e T, desta vez mais discretas que no primeiro traçado em relação ao desnivelamento de ST.

Chamamos a atenção para o fato de que tôdas essas alterações electrocardiográficas ocorreram sem expressão sintomática do ponto de vista clínico, mantendo-se o paciente sempre nas mesmas condições subjetivas.


A.
D1
D2
D3
CF1
CF2
CF3
CF4
CF5
CF6
B.
D1
D2
D3
CF1
CF5
C.
D.


D1
D2
D3
CF1
CF3
CF5


D1
D2
D3
CF2
CF3
CF5
CF6

As figs. 35, 36, 37 e 39 exemplificam diversos casos com alterações associadas de QRS e ST-T.

A baixa voltagem do QRS nas derivações periféricas é exemplificada nas figs. 35, 36 e 38.

A negatividade anormal da onda T em D2 e D3 está presente nos traçados das figs. 35 e 36, ao passo que o traçado da fig. 39 mostra inversão de T1. Neste traçado observa-se também negatividade de T em tôdas as posições precordiais, ao passo que as figs. 36 e 37 mostram inversão anormal de T limitada às posições à esquerda do precórdio (V6 na fig. 36 e V5-V6 na fig. 37).

Quanto às alterações do QRS nas precordiais, é freqüente observar voltagem anormalmente baixa da deflexão R à esquerda do precórdio a qual se apresenta muitas vêzes também espessada (fig. 37) ou entalhada (fig. 36). A ausência completa da deflexão R nas posições à esquerda do precórdio sem alterações concomitantes da onda T, foi observada em um caso (fig. 30), no qual a autópsia mostrou uma zona circunscrita de adelgaçamento acentuado da parede anterior do ventrículo esquerdo sôbre a ponta do coração (ver caso 4). A fig. 39 mostra um traçado em que se observa ausência completa de R nas quatro primeiras posições precordiais, juntamente com inversão da onda T em tôdas as derivações do precórdio, mais profunda nas três últimas posições; além disso observa-se ligeiro supra-desnivelamento de ST, particularmente CF4. O traçado tem, assim, características idênticas, quanto à forma, às que se encontram em alguns casos de infarto relativamente recente da parede anterior do coração.

Esta paciente (mulher de 32 anos) com miocardite crônica esquizotripanósica não apresenta evidências clínicas de cardiopatia de outra etiologia, o que torna bem provável sejam as alterações electrocardiográficas expressão ùnicamente das lesões miocárdicas determinadas pelo *Schizotrypanum cruzi*. Traçados repetidos, feitos durante vários meses, não mostraram nenhuma alteração evolutiva nas curvas desta paciente.

Ainda outro achado freqüente, no que diz respeito às curvas do precórdio, é a transição tardia da mudança do potencial das curvas precordiais. Freqüentemente essa transição só se processa na posição 5 e não raro só aparece em 6. Temos observado essa transição tardia das curvas precordiais em casos com dilatação cardiáca mais ou menos pronunciada e parece-nos provável que, pelo menos em alguns dêsses casos, resulta da dilatação preponderante da cavidade ventricular direita.

Ao interpretar estas alterações primárias da fase final do complexo ventricular, sejam elas evolutivas e transitórias, ou estáveis e permanentes, é necessário não esquecer, de uma parte, a natureza e a localização das lesões miocárdicas determinadas pelo *S. cruzi*, e, de outra parte, a significação fundamental do mecanismo com que se originam, e a inespecificidade dos processos que as determinam. Essas modificações electrocardiográficas estão diretamente relacionadas com alterações locais do miocárdio, que alteram a ordem de retirada do estímulo no músculo ventricular, quer sejam essas alterações miocárdicas de natureza isquêmica, degenerativa ou inflamatória. Não é, pois, justificável que se descrevam essas alterações primárias da onda T na miocardite crônica esquizotripanósica como devidas a uma defeituosa irrigação coronária. Não nos parece que elas devam ser atribuídas a um processo inquêmico, originado por um déficit da circulação coronária; pelo contrário, elas estão, a nosso ver, na dependência direta das lesões inflamatórias e cicatriciais dessas lesões determinam as diferentes modalidades de alterações primárias

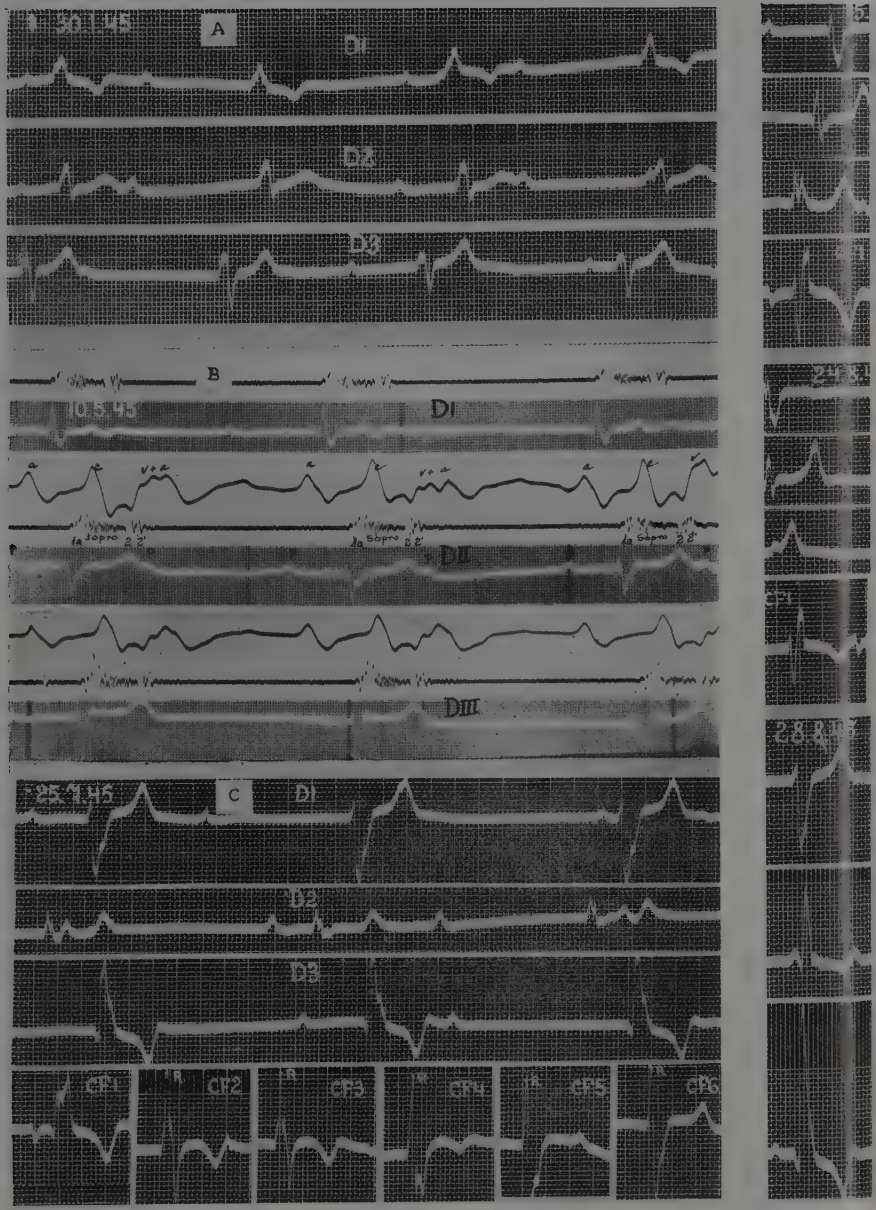
EXPLICAÇÃO DA FIGURA 34

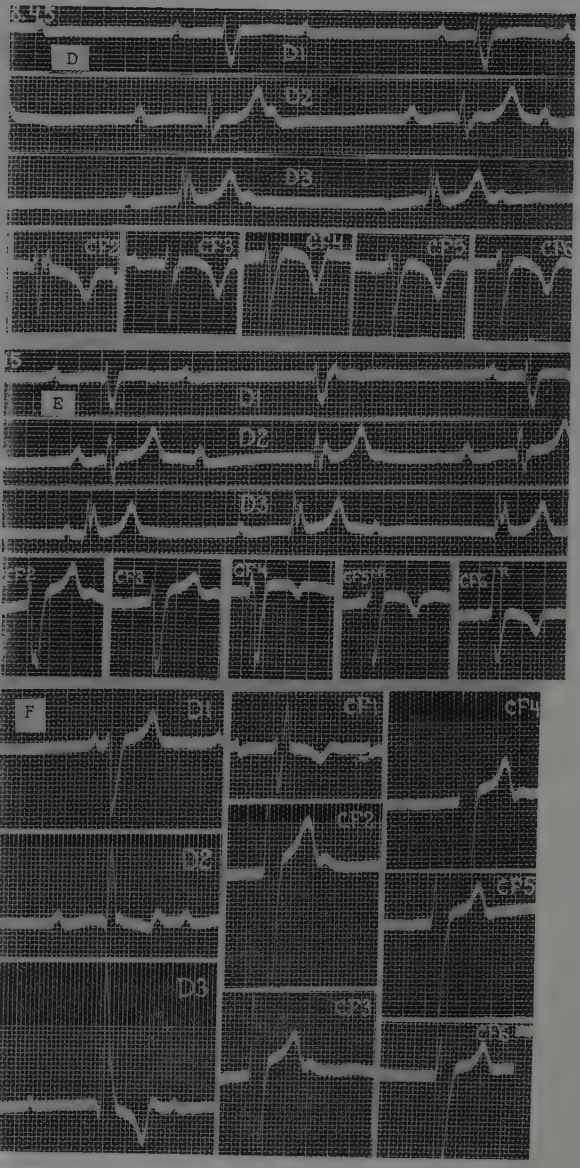
Homem de 32 anos, miocardite crônica esquizotripanósica, moderado aumento da área cardíaca (fig. 16).

Considerações quanto ao bloqueio: No traçado *A* (30-1-45) nota-se um bloqueio A-V total com freqüência ventricular de 33 e complexos ventriculares do tipo bloqueio de ramo esquerdo (BRE). No traçado *B* (10-5-45) o bloqueio A-V total acompanha-se de uma configuração de QRS do tipo bloqueio de ramo direito (BRD) divergente. Freqüência ventricular 30. Essa variabilidade dos complexos ventriculares, que se apresentam ora com a configuração de BRE, ora com a configuração de BRD, sugere que a dissociação A-V seja ocasionada por um bloqueio bilateral de ramos. Os demais traçados dêste doente sempre apresentaram a configuração de QRS tipo BRD, com direção convergente (figs. *C, F, D, E*). A freqüência ventricular variou nos diversos traçados: C = 27, D = 27, E = 33, F = 37, o que indica a diversidade de localização de foco idioventricular no mesmo ventrículo.

Considerações quanto às alterações do segmento ST e da onda T: Comparando-se o traçado *C* com os seguintes, verificam-se importantes alterações transitórias dos complexos ventriculares, particularmente em sua fase final, evidenciadas sobretudo nas derivações precordiais. Assim, no traçado *D*, a onda T tornou-se positiva e ampla em D2 e D3, iso-elétrica em D1 e fortemente negativa em tôdas as derivações precordiais, ao mesmo tempo que houve diminuição acentuada da amplitude de R nestas últimas derivações. As modificações verificadas no traçado *D* traduzem lesão da parede anterior do coração. Em *E* observa-se regressão parcial dessas modificações, já estando positiva a onda T em CF2 e CF3, tendo aumentado a amplitude de R em CF5 e CF6.

No traçado *F* houve normalização do complexo ventricular em tôdas as derivações precordiais. Note-se que a regressão completa das modificações electrocardiográficas se processou em 13 dias. Como no caso anterior (fig. 85) não houve manifestações subjetivas dessas alterações cardíacas evidenciadas pelo ECG.


A
DI
DII
DIII
B
DI
DII
DIII
C
DI
DII
DIII
cR1
cR2
cR3
cR4
cR5
cR6


D
D1
D2
D3
E
D1
D2
D3
F
D1
D2
D3

do miocárdio determinadas pelo *S. cruzi*. A transitoriedade e a localização dessas lesões determinam as diferentes modalidades de alterações primárias da fase final do complexo ventricular, descritas acima.

Alterações da onda P — Alterações pronunciadas da onda P, consistindo em alargamento (acima de 0,11"), aumento da voltagem (acima de 2 mm) ou entalhes, só foram encontradas em 5 dos nossos casos, em 3 dos quais estava presente a dissociação auriculo-ventricular completa. A ocorrência de alterações da onda P, muitas vêzes transitórias, em casos de bloqueio A-V total, foi assinalada por Evandro Chagas, que as interpretou como devidas a "profundas alterações estruturais do músculo auricular". Alterações discretas do complexo auricular são freqüentemente observadas de maneira transitória em casos de miocardite crônica esquizotripanósica.

Distrurbios da formação do estímulo — A forma mais comum de distúrbio da formação do estímulo é representada pelo aparecimento de extra-sístoles ventriculares. Usualmente são unifocais e podem manifestar-se irregularmente e ser pouco freqüentes ou apresentar-se sob a forma de bigeminismo ou trigeminismo. As extra-sístoles ventriculares polifocais são menos freqüentes e só observadas em casos de cardiopatia avançada. Não raro pode verificar-se o aparecimento ou o aumento na freqüência das extra-sístoles por efeito do exercício, o que constitue índice importante de que elas significam lesão miocárdica. Em doentes com cardiopatia avançada e sujeitos a êste tipo de arritmia, pode observar-se o aparecimento de *paroxismos extra-sistólicos ventriculares* sob a influência de exercícios físicos mesmo moderados (fig. 40). Essas crises de taquicardia ventricular foram encontradas em três dos nossos casos, em um aparecendo sob a influência do exercício e em dois espontâneamente (fig. 36-A). Um dos casos tinha ritmo sinusal, outro fibrilação auricular e o terceiro era um caso de bloqueio A-V total, sendo neste a crise taquicárdica ventricular observada no período terminal. Essas crises de extrasistolia são índices de mau prognóstico e os nossos três casos que as apresentaram morreram em pouco tempo.

As extra-sístoles auriculares são pouco comuns na miocardite crônica esquizotripanósica. Estavam presentes em seis dos nossos casos. As extra-sístoles nodais são ainda mais raras. Os escapes nodais são ocasionalmente observados nos períodos post-extrassístólicos ou nas longas pausas de casos de arritmia sinusal pronunciada. Esta arritmia sinusal pode acompanhar-se, ocasionalmente, de deslocamento do local de origem do ritmo auricular para o nódulo A-V, manifestando-se períodos transitórios de ritmo nodal.

A fibrilação e o "flutter" auriculares são distúrbios pouco comuns e, como já assinalara Chagas, só estão presentes nas fases avançadas da cardiopatia crônica, quando as lesões do músculo auricular são bastante extensas. A fibrilação auricular esteve presente em quatro dos nossos casos, três dos quais mortais. Nestes casos de fibrilação auricular os complexos ventriculares estão quase sempre alterados. Ao assinalar êsse fato, Chagas o interpretou como devido à circunstância de serem as lesões auriculares mais tardias que as ventriculares, devendo estas sempre estar presentes em casos de fibrilação auricular, uma vez que esta arritmia só é encontrada em casos de lesões auriculares avançadas.

Pela exposição feita sôbre o estudo electrocardiográfico de cardiopatia crônica da doença de Chagas, pode bem compreender-se quão variados e complexos são os aspectos electrocardiográficos encontrados nesta cardiopatia, uma das mais curiosas da patologia humana.

EXPLICAÇÃO DAS FIGURAS 35, 36, 36-A, 37, 38 e 39

Fig. 35 — QRS com voltagem relativamente baixa nas periféricas e onda T negativa em D2 e D3. Ausência da deflexão R nas 5 primeiras posições precordiais e pequena amplitude em V6 e V7. Onda T positiva em tôdas as precordiais (*"overshooting"* em V3). Homem de 43 anos, com 8 anos de doença, aumento moderado da área cardíaca e sem manifestações de dor precordial, com boa tolerância ao exercício.

Fig. 36 — Baixa voltagem do QRS nas periféricas com T2 e T3 negativas (a paciente não estava tomando digital). Desvio do eixo elétrico para a direita. P1 irregular e alargada, 0,13". Nas derivações precordiais notar a pequena amplitude de R com QRS entalhado à esquerda do precórdio e onda T bifásica em V6. Mulher de 20 anos, caso mortal.

Fig. 36-A — Mesma paciente da figura anterior. Traçado tomado na véspera da morte, mostrando crise de taquicardia ventricular. Os dois últimos complexos em D2 são de origem sinusal. Crises transitórias dêsse mesmo tipo foram demonstradas na paciente durante os últimos 20 dias de vida.

Fig. 37 — Acentuado desvio do eixo elétrico para a esquerda com QRS espessado em D1 e pequena amplitude de R nas precordiais. Onda T negativa em V5 e V6 e de baixa valtagem nas periféricas. Mulher de 32 anos com moderado aumento da sombra cardíaca às expensas principalmente do ventrículo esquerdo. Xenodiagnóstico positivo.

Fig. 38 — Baixa voltagem do complexo ventricular nas derivações periféricas com T2 e T3 bifásicas. QRS em W nas primeiras posições precordiais, com R espessado à esquerda do precórdio. Onda T anormalmente bifásica nas precordiais. Caso em indivíduo de 56 anos. Dados clínicos e anátomo-patológicos descritos na obs. n. 2.

Fig. 39 — Desvio do eixo elétrico para a esquerda nas periféricas com pequena deflexão Q1, R1 espessado e onda T negativa em D1, positiva em D2 e D3. Nas derivações precordiais notar a ausência de deflexão inicial positiva nas primeira 4 posições e a negatividade da onda T em tôdas as posições. O traçado tem configuração idêntica à que se observa em casos de infarto ântero-septal. Mulher de 37 anos com xenodiagnóstico positivo.

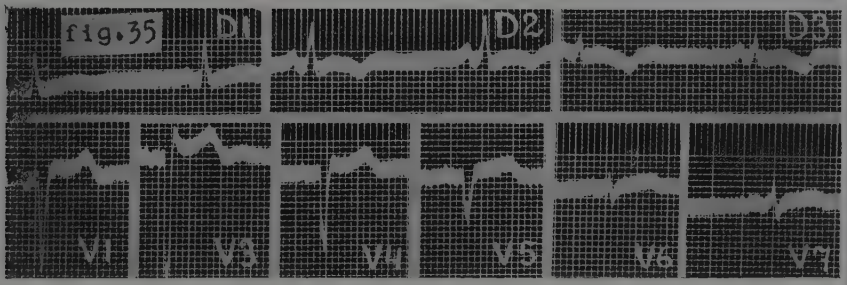
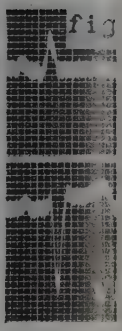


fig.35
D1
D2
D3
V1
V3
V4
V5
V6
V7



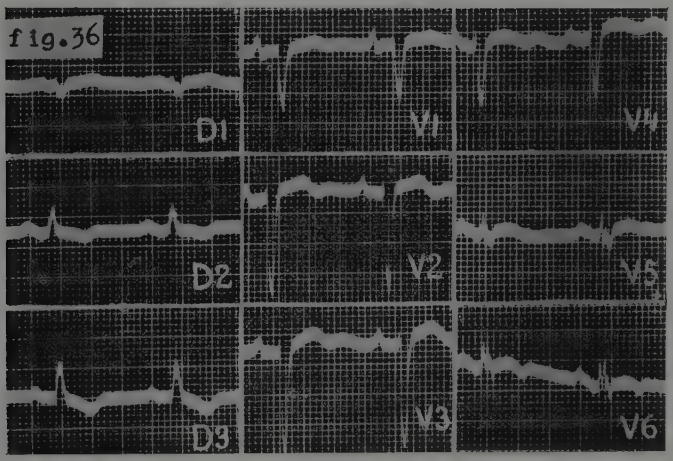


fig.36
D1
D2
D3
V1
V2
V3
V4
V5
V6

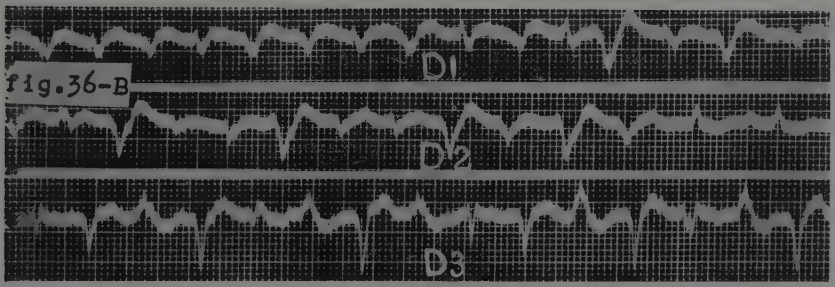
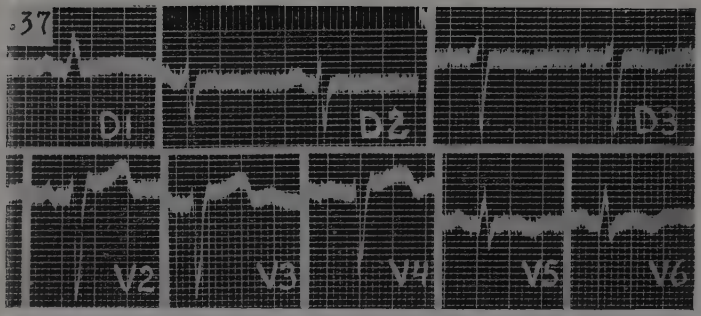
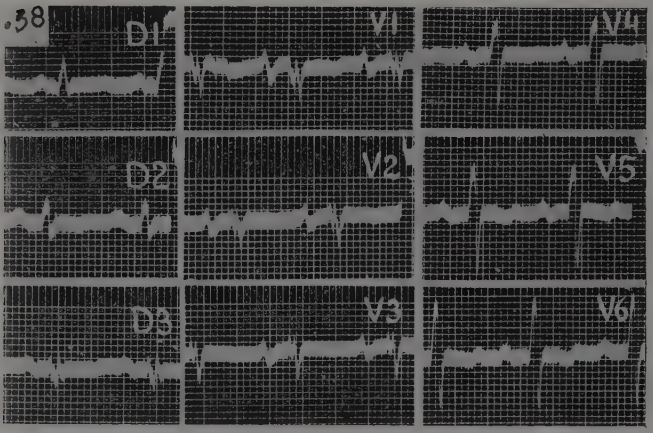
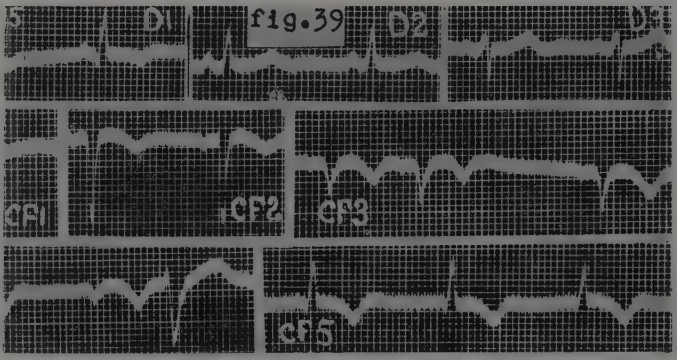


fig.36-B
D1
D2
D3


37
D1
D2
D3
V2
V3
V4
V5
V6


38
D1
V1
VR
D2
V2
V5
D3
V3
V6


5
D1
fig.39
D2
D3
CF1
CF2
CF3
CF5

Diagnóstico — O diagnóstico da cardiopatia crônica chagásica deve basear-se nos seguintes elementos :

a) *demonstração da presença do agente etiológico* (*S. cruzi*) *no organismo.* Essa demonstração é feita por métodos de laboratório (ver Diagnóstico de Laboratório);

b) *demonstração da existência de lesão miocárdica;*

c) *exclusão de outra etiologia que possa ocasionar lesão miocárdica.*

A demonstração da presença do esquizotrípano no organismo é sempre mais fácil nos casos agudos da doença do que nos crônicos; nestes são às vêzes necessárias provas etiológicas repetidas. A positividade da reação de fixação do complemento constitue índice de grande probabilidade sôbre a presença do *S. cruzi* no organismo, desde que se excluam as leishmanioses tegumentar e visceral. Por outro lado, a negatividade dessas reações, especialmente quando feitas com antígenos de culturas, exclue pràticamente a etiologia esquizotripanósica. Portanto, nos casos de cardiopatia crônica, suspeitos de etiologia chagásica, é aconselhável fazer desde logo as reações de fixação do complemento, que têm a vantagem de proporcionar resultados imediatos. A confirmação definitiva da etiologia esquizotripanósica é dada pelo resultado positivo do xenodiagnóstico ou da inoculação em animais.

A demonstração da existência de lesão miocárdica pode ser feita pelo exame clínico, pelo exame radiológico ou pelo eletrocardiograma. Ao exame clínico a verificação de manifestações de insuficiência cardíaca ou a presença de alguns tipos de distúrbios do ritmo cardíaco constituem evidências de lesão miocárdica. O exame radiológico, demonstrando a existência de aumento da área cardíaca, fornece também evidência sôbre a presença de lesão miocárdica. Finalmente, o electrocardiograma constitue exame de extraordinário valor, sendo muitas vêzes o único método a evidenciar a presença de lesão miocárdica. As várias modalidades de alterações electrocardiográficas encontradas na cardiopatia crônica chagásica já foram descritas no estudo do electrocardiograma. Algumas delas constituem, em determinadas circunstâncias, evidências sugestivas da natureza esquizotripanósica de uma cardiopatia, embora qualquer delas possa ser determinada por outras formas de cardiopatia. A presença de bloqueio de ramo direito ou de bloqueio A-V total em crianças ou adultos jovens deve fazer suspeitar a etiologia esquizotripanósica da cardiopatia, uma vez que êsses distúrbios da condução são raros em outras cardiopatias que incidem em indivíduos jovens, e muito freqüentes na cardiopatia crônica chagásica. A presença de alterações transitórias de ST e T particularmente em casos de bloqueio A-V total, em indivíduos jovens e que não

apresentam dor cardíaca, parece constituir uma manifestação peculiar à cardiopatia crônica esquizotripanósica.

Finalmente, deve fazer-se o diagnóstico diferencial da cardiopatia crônica chagásica com várias outras formas de cardiopatia.

a) *Cardiopatia reumática* — Nas fases iniciais da cardiopatia reumática as manifestações cardíacas podem ser muito semelhantes às da cardiopatia chagásica, mormente nos casos em que são discretos ou faltam os fenômenos articulares. Ambas incidem em indivíduos jovens e ocasionam com muita freqüência distúrbios da condução A-V (em especial bloqueio A-V do 1.º grau). Nesses casos, a consideração dos antecedentes do doente (proveniência de zona endêmica da doença de Chagas, habitação, manifestações da fase inicial da doença), a ausência de manifestções reumáticas e a positividade das provas laboratoriais para doença de Chagas, permitem o diagnóstico diferencial. Nas fases avançadas da cardiopatia reumática encontram-se os sinais de lesões valvulares, que não estão presentes nos casos de cardiopatia esquizotripanósica.

b) *Sífilis cárdio-vascular.* — Esta determina importantes lesões aórticas com dilatação do vaso e freqüentemente insuficiência valvular. As lesões miocárdicas encontradas em casos de sífilis cárdio-vascular são essencialmente secundárias às lesões vasculares (aórticas e dos orifícios coronários). A doença de Chagas, por outro lado, não determina lesões vasculares ou valvulares importantes, não se encontrando manifestações clínicas de dilatação aórtica ou de insuficiência valvular aórtica; é uma cardiopatia cujas manifestações são

---

Fig. 40 — *Baixa voltagem do QRS. Bloqueio transitório de ramo direito. Fibrilação auricular. Extra-sistolia ventricular. Crises de taquicardia paroxística ventricular.*

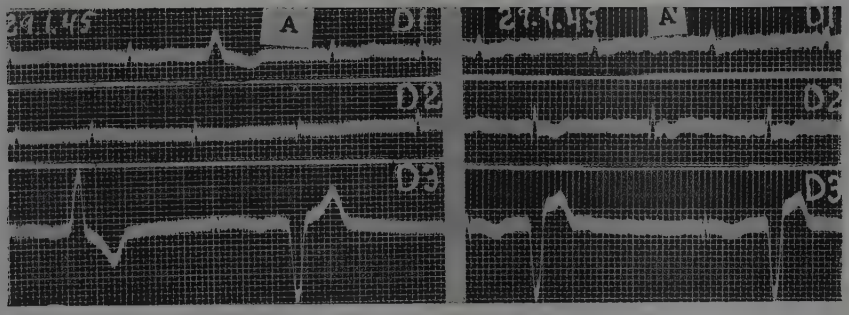
A — O paciente estava digitalizado (1,20 da digifortis). Notar a fibrilação auricular, as extra-sístoles ventriculares e a deformação digitálica de ST-T; o QRS tem baixa voltagem. A fibrilação auricular e as extra-sístoles ventriculares (usualmente bigeminadas) estavam presentes antes da digitalização (traçado feito em 29-1-45).

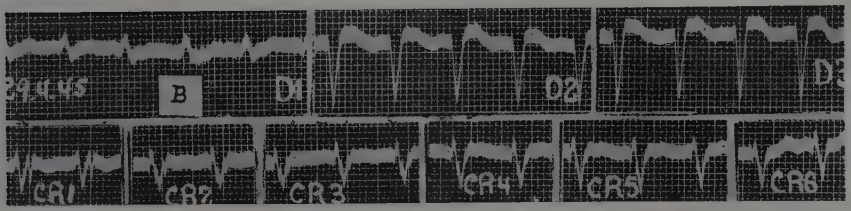
B — Durante a digitalização manifestou-se uma crise de taquicardia paroxística supraventricular com bloqueio de ramo direito, a qual durou pelo menos 10 horas.

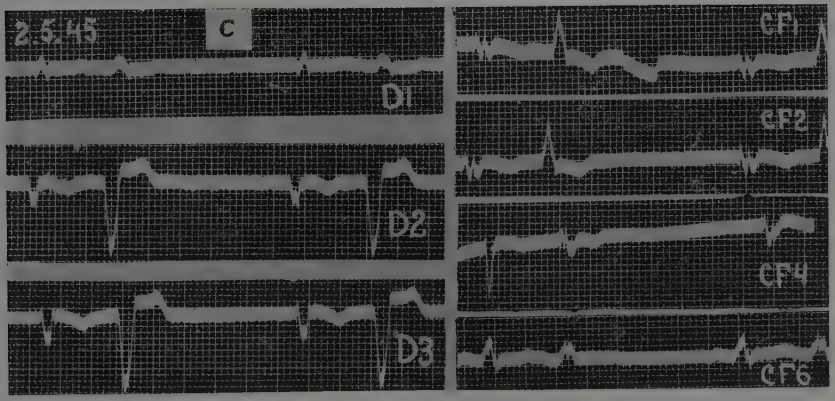
C — Cessada a crise taquicárdica, persistiu o bloqueio intra-ventricular durante 4 dias; notar ainda neste traçado o bigeminismo extra-sistólico ventricular.

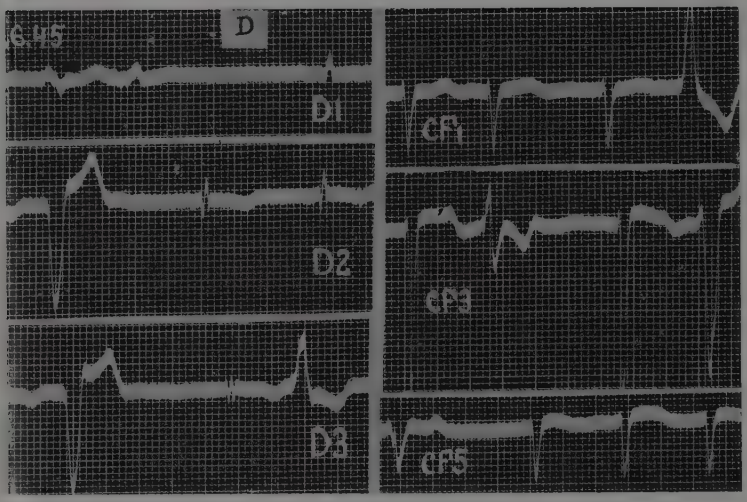
D — Neste traçado já não mais está presente o bloqueio intra-ventricular. Notar a pequena amplitude da deflexão R nas derivações precordiais.

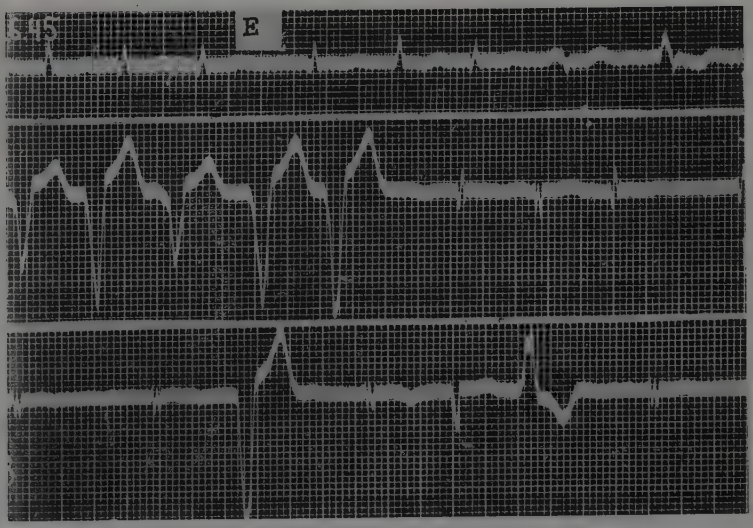
E — A digital havia sido suspensa há 18 dias. Sob a influência de um moderado esfôrço físico, manifestavam-se crises taquicárdicas de breve duração, que cessavam espontâneamente. Em D2 observa-se a terminação de uma dessas crises, que resultam de uma sucessão de extra-sístoles ventriculares (taquicardia ventricular).


A
D1
D2
D3


B
D1
D2
D3
CR1
CR2
CR3
CR4
CR5
CR6


C
D1
D2
D3
CF1
CF2
CF4
CF6


D
D1
D2
D3
CF1
CF3
CF5


E

dependentes quase exclusivamente das lesões miocárdicas, ao passo que na sífilis não se encontram manifestações de importantes lesões miocárdiacas sem presença concomitante de lesões aórticas. As provas laboratoriais permitem em ambos os casos a determinação do agente etiológico.

c) *Esclerose coronária.* — Incide em indivíduos geralmente com mais de 50 anos, ao passo que a doença de Chagas é encontrada mais vezes em pacientes com menos de 50 anos. A ausência de dôr cardíaca, de esclerose das artérias periféricas e de sinais de esclerose aórtica, e por outro lado, as demais manifestações clínicas da doença de Chagas e a demonstração etiológica diferenciam as duas condições.

d) *Cardiopatia hipertensiva.* — Alguns casos (pouco comuns) de cardiopatia hipertensiva com insuficiência cardíaca e cifras tensionais pouco elevadas ou mesmo normais devem ser diferenciados da cardiopatia crônica chagásica. A presença de sinais físicos (ictus forte, desviado para fora e para baixo) e radiológicos de hipertrofia ventricular esquerda, a acentuação do tom aórtico, os sinais de esclerose arteriolar no fundo do ôlho e as alterações electrocardiográficas características da "sobrecarga" ventricular esquerda falam em favor da etiologia hipertensiva. A positividade das provas laboratoriais e os elementos clínicos permitem esclarecer a etiologia esquizotripanósica.

e) *Beri-beri.* — Algumas manifestações cardíacas da avitaminose B1, tais como o aumento cardíaco bilateral (miógeno), a insuficiência cardíaca do tipo congestivo (direita) com estase pulmonar relativamente pequena, mesmo em sua presença de grandes edemas, tem semelhança com alguns casos de cardiopatia crônica chagásica. Os dados fornecidos pela anamnese, a presença de outras manifestações de avitaminose e a resposta favorável à administração de tiamina no beri-beri, e por outro lado, a positividade dos exames laboratoriais para demonstração do agente causal da doença de Chagas permitem a distinção entre as duas etiologias.

f) *Mixedema.* — Aqui se encontram outras manifestações de hipotireoidismo e há resposta favoravel à administração de extratos de tireóide.

g) Finalmente, deve separar-se a cardiopatia crônica chagásica do grupo de cardiopatias crônicas de origem desconhecida (miocardite crônica idiopática tipo Fiedler, insuficiência cardíaca post-partum, etc.); a separação é feita pela positividade das provas etiológicas para doença de Chagas.

E' necessário não esquecer que em casos de cardiopatia crônica chagásica podem estar presentes outros fatores etiológicos, dentre os quais a sífilis e a arterioesclerose estão não raramente associadas àquela.

Evolução e Prognóstico — Para bem compreender-se a *evolução clínica* desta cardiopatia é necessário ter presentes as características anátomo-patológicas da miocardite, que por sua natureza evolutiva determina em muitos casos destruição cada vez mais extensa das fibras cardíacas, conduzindo assim a um enfraquecimento progressivo da eficiência miocárdica. Chagas assinalára êsse caráter evolutivo e progressivo da miocardite esquizotripanósica. A observação clínica ensina que a evolutividade desta cardiopatia varia nos diversos casos e, em um mesmo caso, parece não ser uniforme. Com efeito, observam-se em alguns doentes manifestações clínicas que induzem a pensar-se em uma progressão, às vezes rápida, da cardiopatia, ao passo que em outros, a observação, durante vários anos, não proporciona dados que traduzam evolução da cardiopatia. Desconhecem-se os fatores responsáveis pela maior ou menor evolutividade das lesões cardíacas, não se sabendo o papel que cabe a fatores exógenos (reinfecções, virulência especial de determinadas amostras de esquizotrípano), nem às condições ligadas ao próprio indivíduo (endógenas). Nem siquer se conhecem precisamente os caracteres da marcha evolutiva da cardiopatia. Na maioria dos casos aparecem, passado um período usualmente de vários anos, as manifestações de insuficiência cardíaca. Parece que estas primeiras descompensações cardíacas nestes doentes são facilmente regressíveis, mesmo sem medicação. E' sem dúvida freqüente a referência, na anamnese de doentes com cardiopatia crônica chagásica, a vários episódios de insuficiência cardíaca, regredindo apenas sob a influência de uma certa restrição nas atividades físicas, adotada espontâneamente pelos próprios doentes. Porém, com o pregredir das lesões miocárdicas, cada vez mais se acentúa a deficiência funcional do coração, de tal modo que quando êstes doentes chegam a uma fase de insuficiência cardíaca avançada (e é usualmente nesta fase que vêm procurar o médico), é então precária a resposta à terapêutica, mostrando-se irredutível a assistolia, que em regra termina pela morte. A forma mais comum de terminação destes doentes com cardiopatia crônica chagásica é em insuficiência cardíaca congestiva. Porém, neles é também extraordinàriamente freqüente a ocorrência de morte súbita, o que constitue, no dizer de Chagas, um dos aspectos mais curiosos e também mais trágicos da doença. Em alguns casos de bloqueio A-V total observou Chagas uma diminuição progressiva da freqüência ventricular e admitiu que em tais casos a morte súbita era devida a uma parada ventricular. Em outros casos admitiu como mecanismo da morte súbita a fibrilação ventricular, baseando-se principalmente na observação da presença de freqüentes contrações ectópicas, polimorfas, nos dias que precediam a morte súbita. Êsse autor supôs que ainda um outro mecanismo pode ser responsável pela morte súbita em casos raros: é a ruptura do co-

ração, observada por êle na autópsia de um caso (ruptura do centrículo direito).

Pode dizer-se, de maneira geral, que o *prognóstico* desta cardiopatia é sempre grave, uma vez que é usualmente progressiva e não se dispõe de um tratamento etiológico para a doença. A-pesar-de ser elevada a mortalidade nas primeiras décadas da vida, não indo a maioria dos doentes além dos 50 anos, em alguns casos o paciente atinge uma idade avançada, sem mostrar evidências de insuficiência cardíaca.

Para o estabelecimento do prognóstico imediato em um caso individual, os seguintes elementos têm importância, indicando mau prognóstico: (a) manifestações de insuficiência cardíaca avançada, usualmente acompanhada de derrâmes cavitários; (b) evidências radiológicas de pronunciado aumento do coração constituem critério de grave prognóstico, mesmo na ausência de manifestações de insuficiência cardíaca congestiva; (c) alguns tipos de arritmia. Chagas já havia assinalado a gravidade particular da fibrilação e do "flutter" auriculares nesta cardiopatia, sendo curta a sobrevida dos doentes que apresentam essas arritmias. A presença de extra-sístoles poli-tópicas freqüentes representa índice de grave prognóstico, embora em muitos casos seja relativamente longa e sobrevida do doente. Maior gravidade possuem as crises de taquicardia extra-sistólica ventriculares, cuja presença é em regra seguida de morte em poucos dias.

Casos ilustrativos

Descreveremos a seguir alguns dados da observação de quatro casos fatais de cardiopatia crônica chagásica, observados no Centro de Estudos do Instituto Oswaldo Cruz, em Bambuí, e no Hospital Evandro Chagas, no Rio de Janeiro.

CASO I

A. G. P., 23 anos, masculino, branco, morador em Córrego Danta (Minas), em casa infestada por triatomas. Pai morreu do coração (sic.). Há seis anos teve rosto inchado, com febre que durou mais ou menos 10 dias. Nega passado venéreo e reumático. Sente-se doente há 5 anos, aparecendo inicialmente dispnéia de esfôrço e mal-estar no corpo. Há 3 anos teve pela primeira vez uma crise sincopal; desde então, sente tonteiras de vez em quando, sem chegar a perder os sentidos. A dispnéia aumentou progressivamente, obrigando-o a deixar o trabalho, há dois anos. Nestes 3 últimos meses apareceram edemas nos membros inferiores, que regrediram completamente com repouso e dieta acloretada prescritos pelo médico. Atualmente o paciente refere dispnéia a esforços moderados, sensações vertiginosas ocasionais, palpitações e dores irregulares, em fisgada, no precórdio, sem irradiação.

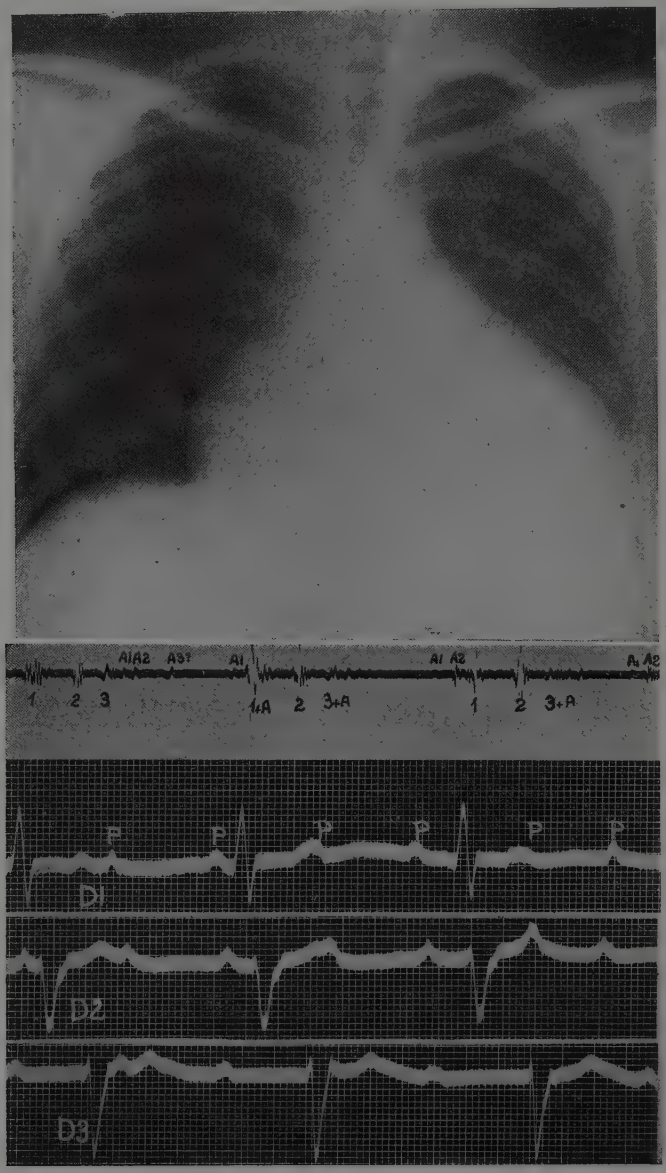


Fig. 41

Exame físico. Indivíduo bem constituído, sem edemas, bom estado de nutrição, mucosas coradas, ligeira hipertrofia ganglionar generalizada, tireóide normal. Temperatura 36,3. Pulso regular, com 42 batimentos por minuto; pressão arterial Mx. 104, Mn. 60; ictus visível no 6.º espaço a 14 cms. da linha médio-esternal, forte, extenso; retração sistólica sôbre o 5.º intercosto, para dentro do íctus. Ritmo cardíaco regular, 42 contrações por minuto; primeira bulha com intensidade variável nas diversas contrações cardíacas, mostrando-se às vêzes desdobrada; ruído de canhão; discreto sôpro sistólico (++) de ponta; desdobramento permanente da 2.ª bulha à esquerda do esterno. Na diastole tem-se a impressão de ouvir ocasionalmente um ruído grave, de mínima intensidade (ruído auricular). Ruídos respiratórios normais; não há estertores nas bases. Fígado e baço normais. Reflexos normais.

Radiografia (fig. 41). Grande aumento bilateral da área cardíaca, sombra aórtica normal, campos pulmonares transparentes.

Electrocardiograma (fig. 41). Bloqueio A-V total com QRS tipo BRD. Freqüência auricular 93 por minuto; freqüência ventricular 43.

Fonocardiograma (fig. 41). A 1.ª bulha é representada por vibrações de amplitude variável nos diversos ciclos, dependendo das relações de tempo entre a contração auricular e a ventricular. A 2.ª bulha mostra-se desdobrada. A contração auricular durante a diástole é representada por dois grupos de vibrações bem nítidos. Neste paciente, em traçado longo, registrou-se de maneira constante um terceiro grupo de vibrações, aparentemente relacionado com a atividade auricular, e ocorrendo a 0.36" após o ápice da onda P. Ao que nos conste, não há na literatura referência a êsse ruído.

Exame de laboratório. Xeno negativo em 8-5-45. Wassermann negativa. Reação de fixação do complemento para *S. cruzi* positiva. Hemátias 5.400.000, hemoglobina 15 gr %, leucócitos 8.900. Exames de urina e de fazes sem dados de importância.

Evolução. O paciente foi trazido ao Hosp. Ev. Chagas (5-7-45), tendo apresentado manifestações de insuficiência cardíaca congestiva logo após sua chegada. Nos 15 dias em que esteve internado, seu estado piorou progressivamente, acentuando-se a dispnéia e os fenômenos de estase. Pressão venosa 290 mm; hepatomegalia; edema nos membros inferiores. A pressão arterial manteve-se nos dias seguintes em tôrno de Mx. 90 e Mn. 70. No dia 20, às 14 horas, o doente teve uma crise convulsivo-sincopal, que regrediu em poucos minutos. Duas horas mais tarde, voltaram a manifestar-se novas crises, agora sub-intrantes, vindo o paciente a falecer em crise às 19 horas. Vários electro-cardiogramas tomados durante essas crises mostraram a presença de uma taquicardia ventricular com freqüência de 150 por minuto e configuração variável dos complexos ventriculares.

Dados da autópsia (Dr. A. Penna de Azevedo). Coração (fig. 42) pesando 720 grs., com hipertrofia e dilatação de tôdas as cavidades. Miocardite intersticial crônica. Infarto hemorrágico do pulmão direito. Trombose da auriculeta direita. Edema e hiperemia dos pulmões, hiperemia do baço e do fígado. Os cortes do miocárdio (fig. 43 a, b) mostraram fibrose intersticial e focos de infiltração celular, não tendo sido encontradas, a um primeiro exame, formas intra-celulares de *S. cruzi* (*).

COMENTÁRIOS. Êste paciente constitui um caso de miocardite crônica com bloqueio A-V total, insuficiência cardíaca congestiva, vindo a falacer em crises

(*) Pesquisas posteriores, feitas enquanto êste trabalho estava em impressão, vieram a demonstrar a presença de formas de multiplicação do protozoário no miocárdio dêste caso.

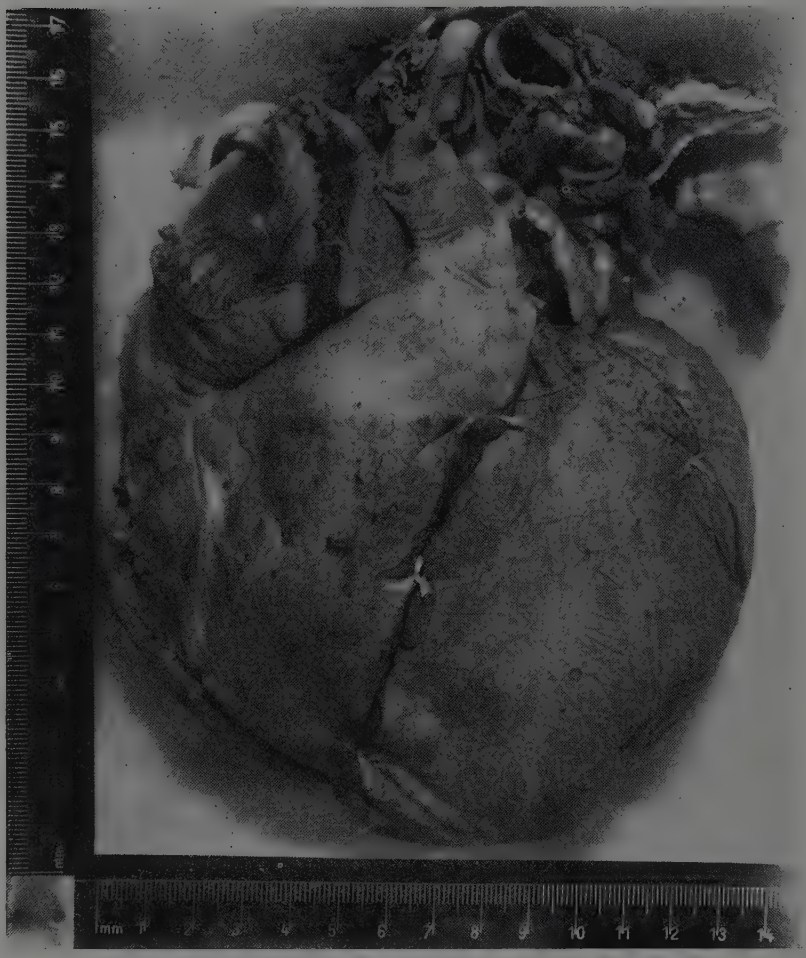


Fig. 42

sub-intrantes de Stokes-Adams. Tais crises, como o demonstram vários electrocardiogramas, eram simultâneas com a instalação de um ritmo ectópico ventricular regular, com freqüência de 150 por minuto. Embora não se tivesse obtido traçado durante a crise final, é provável que essa taquicardia ventricular se houvesse transformado em fibrilação ventricular, fatal.

Quanto à etiologia, pode admitir-se, sem dúvida, a natureza esquizotrípanósica das lesões miocárdicas, dada a positividade da reação de fixação do complemento, o aspecto destas lesões e, finalmente, a ausência de qualquer outro agente etiológico. Acresce que não foram feitas pesquisas demoradas de parasitos no coração, sempre necessárias nos casos crônicos de doença de Chagas. (*)

A duração total da doença neste caso não pode ser determinada seguramente, sendo, entretanto, possível que os fenômenos edematosos e febris, mencionados na anamnese e ocorridos há seis anos, representem as manifestações iniciais da infecção. Assim sendo, houve neste paciente uma evolução relativamente rápida da doença, que originou graves e extensas lesões miocárdicas, determinando a morte em pouco tempo.

CASO 2

J. C. P., 56 anos, branco, lavrador, residente em Bambuí (Minas). Sempre morou em casa infestada por triatomas, já tendo sido picado várias vêzes. Não refere, entretanto, manifestações da fase inicial da infecção. Pais mortos de "hidropisia" (sic). Teve disenteria aos 36 anos e malária aos 45; nega passado venéreo e reumático.

Está doente há cêrca de três anos, manifestando-se inicialmente edemas nos membros inferiores, dispnéia de esfôrço e "batedeira" (palpitações). Desde então foi obrigado a deixar o trabalho, sempre presentes essas manifestações, com períodos em que elas se agravam ou atenuam. Há cêrca de seis meses, piorou muito, ficando muito inchado, com dispnéia permanente, sem poder deitar-se e com muita tosse. Internou-se na Santa Casa (Bambuí), de onde saiu muito melhorado, embora ainda com dispnéia de esfôrço e palpitações. Nestes últimos dois meses começou novamente a piorar, aumentaram os edemas e a dipnéia, e atualmente o paciente tem dispnéia permanente, com ortopnéia, tosse, palpitações e pronunciados edemas em todo o corpo.

Exame físico. Indivíduo dispnéico, em ortopnéia, com pronunciados edemas na metade inferior do corpo e discretos nos membros superiores e rosto. Mucosas visíveis coradas, micropoliadenia generalizada, tireóide de volume normal, não há tibialgia nem esternalgia.

Pulso radial muito fino, quase imperceptível, regular, com freqüência de 110 por minuto. Pressão arterial Mx. 104, Mn. 90. Artérias radiais de paredes lisas. Jugulares muito turgidas. Pressão venosa 210 mm. Aorta impalpável na fúrcula esternal. Ictus cordis visível sôbre o 6.º intercosto esquerdo, quase na linha axilar anterior, fraco, difuso. Impressão táctil de galope sôbre a região mesocardíaca. À escuta: galope pré-sistólico direito, P2 relativamente acentuado, 1.ª bulha com intensidade diminuída, raras extra-sístoles. Aparêlho respiratório: taquipnéia (34 excursões respiratórias por minuto), macicez absoluta na base di-

(*) V. nota ao pé da página 558.

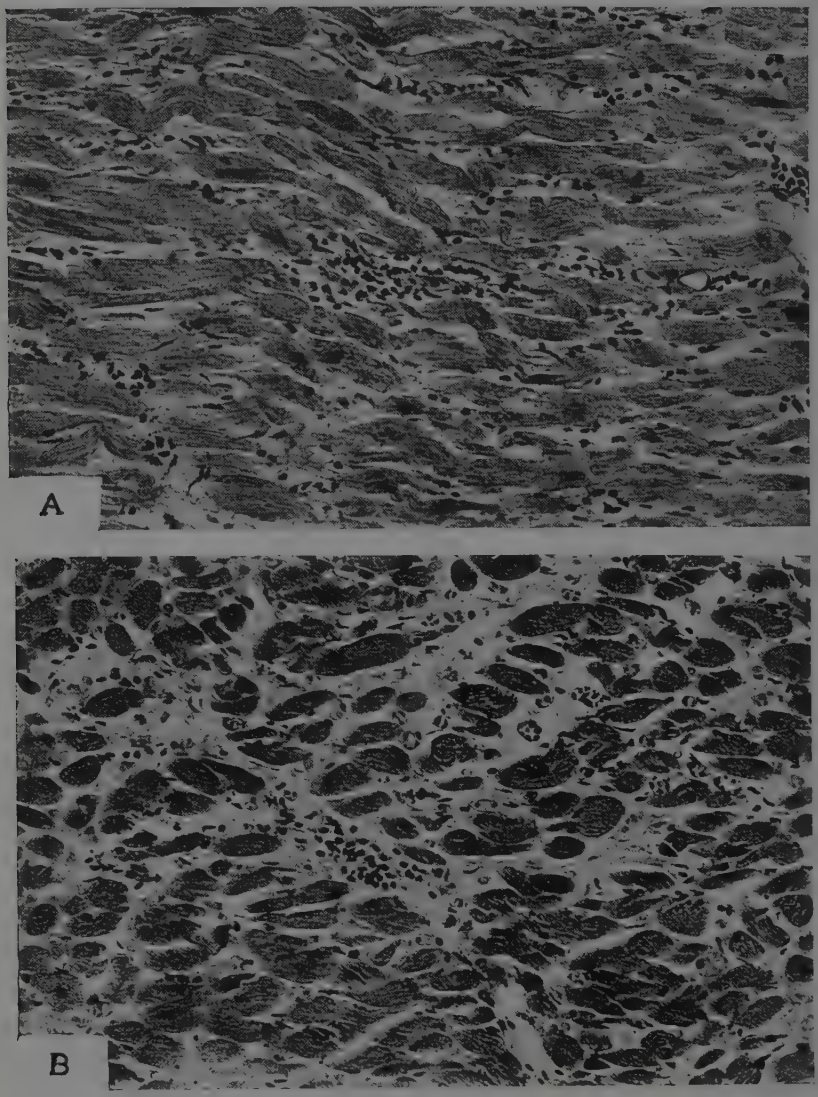


Fig. 43 — Cortes do miocárdio. — Em *A* observa-se aumento moderado do tecido conjuntivo e infiltração de células inflamatórias. Em *B* proliferação mais intensa do tecido intersticial (miocardite intersticial crônica).

reita, com abolição do frêmito e silêncio respiratório ; roncos abundantes no hemitórax esquerdo e metade superior do hemitórax direito, estertores sub-crepitantes na metade inferior do hemitórax esquerdo. Abdôme volumoso, parede distendida e edemaciada. Sinais de ascite. Fígado palpável a 4 dedos abaixo da reborda, doloroso. Baço impalpável. O exame dos demais aparelhos não forneceu elementos importantes.

Radiografia. (fig. 45). Pronunciado aumento bilateral da área cardíaca e sinais de derrâme pleural na base direita.

Electrocardiograma (ver legenda fig. 38) : sinais electrocardiográficos de lesão miocárdica ; taquicardia sinusal.

Exame de laboratório. Sangue : Reação de fixação do complemento para *S. cruzi* positiva. Xenodiagnostico-positivo. Wassermann-negativa. Hemátias 5.150.000, hemoglobina 12 gr %, leucócitos 6.200, eosinófilos 5,4 %. Fezes : vários ovos de *Necator americanus.* Urina : densidade 1.029, albuminúria, hematúria.

Evolução. Após 15 dias de permanência no H. E. C., submetido ao tratamento usual da insuficiência cardíaca sem resposta satisfatória, o paciente apresentou-se febril (38,8°), com tosse freqüente, escarros sanguinolentos, intensa dispnéia e estado geral mau. Apareceram então numerosos estertores de finas e médias bolhas no hemitórax esquerdo e a bacterioscopia do escarro revelou a presença de pneumococos. A insuficiência cardíaca piorou e o paciente veio a falecer quatro dias depois.

Dados da autópsia. (Dr. A. Penna de Azevedo). Broncopneumonia do pulmão esquerdo. Miocardite intersticial crônica. Hipertrofia e dilatação do coração (peso 470 gr.). Hidropericárdio (200 cm3). Hidrotórax direito (500 cm3). Hidroperitôneo (2.000 cm3). Edema dos membros inferiores. Hiperemia passiva do fígado, baço e rins. Pericardite crônica. Sôbre o epicárdio, na face anterior do ventrículo direito, existe uma extensa placa de aspecto leitoso e, na face posterior, ao nível da ponta, uma outra placa, de pequenas dimensões e de igual aspecto. Túnica interna da aorta de côr branco-amarelada, lisa e brilhante, não se encontrando sulcos nem placas proeminentes. Coronárias de aspecto normal. Os cortes do miocárdio mostraram fibrose difusa e infiltração celular sub-epicárdica (fig. 8), não se tendo encontrado parasitos nos cortes examinados (*).

Comentários. Êste é um caso de cardiopatia crônica chagásica com insuficiência cardíaca congestiva, em um indivíduo de 56 anos. Dada a idade da paciente, é necessário afastar o diagnóstico de esclerose coronária. Clìnicamente a diferenciação pôde ser feita de maneira segura, com base nos seguintes elementos: *a*) Ausência de manifestações passadas ou atuais de dor cardíaca, quase sempre presentes nos casos de esclerose coronária. E' excepcional encontrar-se casos de esclerose coronária com tão pronunciado aumento do coração e tal grau de insuficiência cardíaca, sem que se tenham originado fenômenos de dor cardíaca. *b*) A forma de insuficiência cardíaca, inicialmente congestiva, sem acidentes de dispnéia paroxística. Na esclerose coronária, em regra, há um período nítido de insuficiência ventricular esquerda, com crises de dispnéia paroxística, antes de se manifestar a congestão geral. *c*) A ausên-

(*) Também neste caso o exame de mais material permitiu o achado de leishmanias do *S. cruzi* no coração.

cia de sinais de esclerose arterial, periférica e aórtica. *d*) Por outro lado, os elementos clínicos — proveniência do doente, tipo de habitação, história de picada por barbeiro, caracteres da cardiopatia — e os elementos laboratoriais (reação de fixação do complemento, xenodiagnóstico positivos), demonstrando a etiologia esquizotripanósica. Finalmente, a autópsia veio demonstrar ausência de esclerose aórtica e coronária.

Êste caso ilustra ainda um tipo de evolução relativamente longa da insuficiência cardíaca, com períodos de melhora e agravação progressiva. Uma infecção pulmonar aguda, complicação freqüente nesses casos, agravou ainda mais a assistolia, já irredutível, resultando assim a morte.

CASO 3

J. F. S., 50 anos, branco, brasileiro, trabalhador braçal, residente em Bambuí (Minas). Sempre morou em casa infestada por triatomas e refere ter sido picado várias vêzes conseguindo mais de uma vez apreender barbeiros cheios de sangue (sic). Não menciona manifestações da fase aguda da doença. Teve cancro venéreo aos 21 anos.

Esta doente há dois anos, sentindo fraqueza no corpo, mal-estar, consaço fácil, tosse com abundante expectoração amarelada, inapetência e emagrecimento. Êsses sintomas têm-se agravado e últimamente vem piorando da dispnéia e da fraqueza, sentindo-se muito cansado quando faz esforços, mesmo os habituais; além disso, apareceram edemas nos membros inferiores.

Exame físico. Indivíduo muito emagrecido, com edemas nos pés e metade inferior das pernas. Temperatura 36,5°. Gânglios superficiais hipertrofiados, duros, móveis e indolores. Mucosas visíveis um pouco descoradas. Tireóide aumentada uniformemente, móvel e de consistência dura.

Pulso fino, irregular, com 84 batimentos por minuto. Paredes arteriais lisas. Pulsações visíveis e palpáveis na fúrcula esternal. Pressão arterial Mx. 110, Mn. 76. Jugulares turgidas, pulso venoso tipo ventricular. Ictus cordis localizável no 6.° intercosto esquerdo, próximo à linha axilar anterior, fraco, difuso. Bulhas muito abafadas. Ritmo cardíaco completamente irregular, com freqüência média de 112 contrações por minuto.

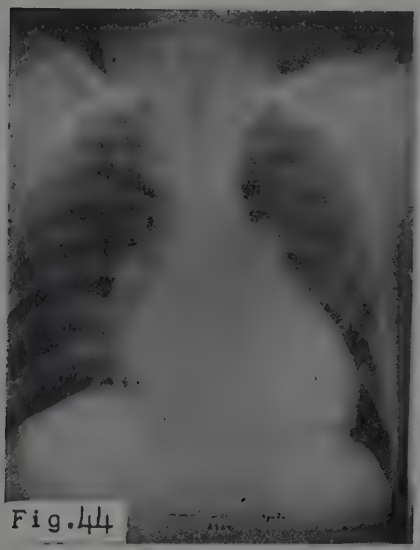
Hemitórax direito e diminuição da sonoridade na metade superior do H. D. Estertores úmidos de finas e médias bolhas no H. D. e numerosos roncos disseminados no H.E.

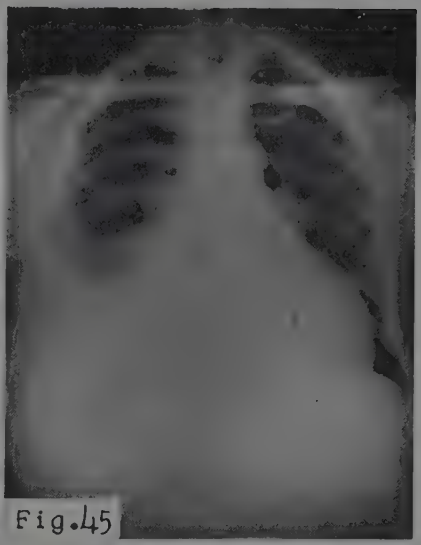
Abdôme volumoso na metade superior. O limite inferior do fígado está a 4 dedos transversos abaixo da reborda costal; o órgão é sensível à pressão e de superfície regular, um pouco endurecido. Baço palpável, ultrapassando ligeiramente o rebordo costal. Não há sinais de ascite. Reflexos tendinosos diminuidos. Déficit mental pronunciado.

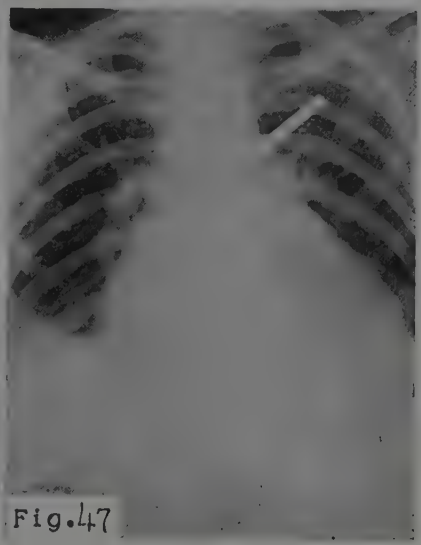
Radiografia ver a legenda da fig. 15.

Electrocardiograma (fig. 40): os diversos traçados mostraram várias alterações que podem ser resumidas: *a*) fibrilação auricular permanente; *b*) taquicardia paroxística supra-ventricular com bloqueio transitório de ramo direito (B-C); *c*) taquicardia ventricular (E); *d*) baixa voltagem do QRS com deflexão R anormalmente pequena à esquerda do précórdio (D) (ver as legendas da fig. 40).

Exames de laboratório. Wassermann: fortemente positiva. Reação de fixação do complemento para *S. cruzi*: fortemente positiva. Xeno-diagnóstico: positivo. Pesquisa do bac. Koch no escarro: negativa. Hemátias: 5.400.000, hemoglobina 11 gr. %, leucócitos







Figs. 44, 45, 46 e 47

8.800, com 6 % de eosinófilos. Fazes: ovos de *Necator americanus* (++). Urina: presença de albumina, alguns cilindros hialinos e raras hemátias.

Evolução. Cinco dias após ter sido internado no Hosp. Ev. Chagas, o doente apresentou-se febril (39°6), com coriza intenso, dores no corpo, dipnéia e tosse rebelde. O estado infeccioso prolongou-se por 16 dias, resultando agravação rápida do estado geral e aumento dos edemas e da dispnéia. Apareceram sinais de derrâme na cavidade peritoneal, taquicardia irregular com numerosas extra-sístoles, dores no hipocôndrio direito e vômitos. Após 6 dias de digitalização com 0.20 gm. diários, manifestou-se uma crise de taquicardia paroxística supra-ventricular (fig. 40-B) com bloqueio de ramo direito. A crise taquicárdica durou 18 horas e o bloqueio intra-ventricular persistiu durante 3 dias após a cessação desta. Suspendeu-se a medicação digitálica e prosseguiu-se na administração de diuréticos mercuriais (salirgan) 2 vêzes por semana. Devido à presença de numerosas extra-sístoles ventriculares politópicas, administrou-se quinidina, na pose de 0.20 gm, duas vêzes ao dia, durante 8 dias. No fim dêste período, as extra-sístoles haviam desaparecido quase inteiramente, persistindo a fibrilação auricular com respostas ventriculares quase regulares. A assistolia agravou-se progressivamente e no fim de cinco meses de internação no Hospital veio o paciente a falecer.

Dados da autópsia (Dr. A. Penna de Azevedo). Miocardite fibrosa crônica. Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do órgão 340 g.). Fibrose (tuberculosa?) do lobo superior do pulmão direito. Pleurite fibrosa crônica extensa bilateral. Hidropericárdio (300 cm3). Hidroperitônio (cêrca de 7 litros). Hiperemia e edema dos pulmões. Hiperemia passiva do fígado e do baço. Hipertrofia da glândula tireóide.

Comentários. Trata-se de um caso de cardiopatia mixta: sifilítica e esquizotripanósica; além disso, a fibrose pulmonar e a extensa aderência pleural bilateral devem ter contribuído na gênese da insuficiência cardíaca, por aumento da pressão pulmonar, embora esta não fôsse demonstrada clìnicamente.

À autópsia a aorta mostrou-se dilatada e com placas em sua porção ascendente; os orifícios das coronárias eram normais e as válvulas cardíacas, íntegras, flexíveis. A positividade da reação de Wassermann, o passado venéreo, a dilatação aórtica demonstrada pela radiografia e confirmada pela necrópsia não deixam dúvida sôbre a presença de uma aortite sifilítica, com dilatação do vaso. Esta mesaortite, sem alterações coronárias e sem alterações das válvulas cardíacas, não aumenta o trabalho do coração e não determinaria um acentuado aumento cardíaco com insuficiência cardíaca congestiva, como esteve presente neste paciente. Os cortes do coração vieram demonstrar uma fibrose difusa do miocárdio e presença de vários cistos de formas intracelulares de *S. cruzi* no interior de fibras cardíacas. Trata-se, pois, de uma miocardite chagásica associada a uma aortite sifilítica, cada uma dessas lesões explicando parte das manifestações clínicas.

E' de interêsse comparação de um achado de autópsia dêste caso com uma alteração electrocardiográfica nele encontrada. O patologista descreveu "ao nível da parede anterior do ventrículo esquerdo uma área de fibrose, medindo 2 cm no maior comprimento; a parede do ventrículo esquerdo, ao nível da ponta, está muito adelgaçada." Êsse achado da autópsia está perfeitamente de acôrdo com os dados electrocardiográficos que haviam permitido concluir-se pela existência de lesão na parede ântero-lateral do coração, com base principalmente na amplitude anormalmente pequena da deflexão R nas posições precordiais à esquerda do esterno (fig. 40-D). Vários dentre os nossos casos apresentam essa alteração electrocardiográfica, chegando mesmo a haver ausência da onde R em uma ou mais posições precordiais (ver o caso seguinte).

CASO 4

J. B. S., 43 anos, pardo, brasileiro, lavrador, residente em Campos Altos (Minas). Morou muitos anos em "cafúa" infestada, mas não se lembra de haver sido picado por barbeiro. Quando menino teve paludismo; nega passado venéreo. Mãe morreu repentinamente, do coração (sic). Em outubro de 1944 esteve internado na Santa Casa por pneumonia e pleuris (purulento?) à direita. Desde então não mais teve boa saúde, sentindo cansaço fácil, "batedeira", tonteiras e edemas nas pernas. Como se acentuassem êsses sintomas, voltou a internar-se (junho de 45). Atualmente sente dispnéia mesmo a esforços habituais, tem palpitações irregulares, às vêzes em crises, oligúria e acentuados edemas nos membros inferiores.

Exame físico. Indivíduo um pouco dipnéico, com edemas nos membros inferiores e na parede abdominal. Mucosas coradas. Temperatura axilar 36,7.° Gânglios axilares, epitrocleanos e inguinais palpáveis, um pouco endurecidos, indolores. Tireóide normal.

Pulso fino, pouco amplo, irregular, com freqüência de 94 por minuto. Paredes arteriais lisas. Pressão Mx. 136, Mn. 84. Pressão venosa 178 mms. Jugulares turgidas. Aorta palpável na fúrcula esternal. Ictus palpável sôbre o 6.° espaço intercostal esquerdo, fraco, extenso. 1.ª bulha com intensidade diminuída e seguida de um sôpro sistólico de ponta, de pequena intensidade. 2.ª bulha relativamente acentuada no foco pulmonar, mostrando-se aí desdobrada permanentemente. Extra-sístoles freqüentes.

Sonoridade diminuída, bem como o frêmito, em ambas as bases pulmonares. Numerosos estertores sub-crepitantes em ambas as bases, particularmente à esquerda. Tosse. Dipnéia de decúbito.

Parede abdominal distendida, edemaciada. Sinais de ascite. Fígado doloroso, com limite inferior a 4 dedos abaixo da reborda costal. Baço impalpável. O exame físico dos demais aparelhos não forneceu elementos importantes.

Radiografia (fig. 46). Diminuição da transparência na metade inferior do H.D. com obliteração do seio costo-frênico dêsse lado. Acentuado aumento bilateral da sombra cardíaca, com a ponta muito desviada para fora. Arco aórtico proeminente à esquerda.

Electrocardiograma (fig 30). Curva de bloqueio de ramo direito; sinais de lesão miocárdica localizada na parede anterior do ventrículo esquerdo (ausência de R à esquerda do pré-córdio); extra-sístoles ventriculares.

Exames de laboratório. Wassermann : positiva (++). Sôro-fixação para *S. cruzi*: fortemente positiva. Xenodiagnóstico : positivo.

Evolução. Foi feita a tonificação cardíaca com uma injeção venosa diária de ouabaína, administrada juntamente com 20 cc. de sôro hipertônico. Uma empôla de Salirgan, duas vêzes por semana. Os edemas diminuiram, mas apareceram extra-sístoles freqüentes, tendo-se suspendido a ouabaína ao fim de uma semana. Em 8-8-45 apareceu febre (38°6), tosse com expectoração escassa e agravou-se ràpidamente a insuficiência cardíaca, sobrevindo em poucos dias grandes edemas nos membros inferiores, ascite, derrâme pleural bilateral. A temperatura normalizou-se no fim de cinco dias de tratamento com penicilina (10.000 un. de 3 em 3 horas) porém as manifestações congestivas se agravaram e o paciente veio a falecer poucos dias mais tarde.

Dados da autópsia (Dr. A. Penna de Azevedo). Broncopneumonia de ambos os pulmões. Edema e hiperemia dos pulmões. Pleurite fibrosa crônica bilateral. Miocardite intersticial crônica. Hipertrofia e dilatação de tôdas as cavidades do coração. Aortite crônica (sífilis e artériosclerose). Hidropericárdio (200 cc.). Hidrotórax duplo. Hidroperitôneo. Hiperemia passiva do fígado, baço e rins. Edemas generalizados.

As válvulas cardíacas mostraram-se íntegras, flexíveis. As coronárias eram livres, de calibre normal. As paredes de ventrículo esquerdo com espessura variável, medindo, ao nível da inserção valvular 15 mm. e no nível da ponta 2 mms. Esta zona de adelgaçamento da parede ventricular esquerda mede em seu maior diâmetro 2 cms.

Os cortes do miocárdio revelaram fibrose difusa com infiltração celular (fig. 48-A) e presença de formas intra-celulares de *S. cruzi* parasitando fibras cardíacas (fig. 48-B).

Comentários. Êste é um caso de miocardite crônica esquizotripanósica associada a uma afecção mixta da aorta (sifilítica e arteriosclerótica). As lesões sifilítico-artérioscleróticas limitavam-se â aorta, não atingindo as coronárias, nem as válvulas cardíacas.

A insuficiência cardíaca foi desencadeada por uma infecção respiratória aguda; novamente, no período final, manifestou-se uma outra infecção respiratória aguda, como complicação terminal. Estas infecções respiratórias nestes doentes com cardiopatia crônica chagásica e insuficiência cardíaca são muito freqüentes, como complicações terminais.

Como o caso anterior, êste apresentava uma região de intensa fibrose na parede anterior do ventrículo esquerdo, com uma zona circunscrita de adelgaçamento da parede cardíaca. No electrocardiograma precordial observa-se a ausência da deflexão R nas posições à esquerda do esterno, sem alterações concomitantes da fase final do complexo ventricular. A destruição de considerável parte das fibras musculares cardíacas em uma região circunscrita da parede anterior do ventrículo esquerdo, com a conseqüente supressão das fôrças elétricas geradas pela excitação ventricular nessa região, explica a alteração electrocardiográfica assinalada.

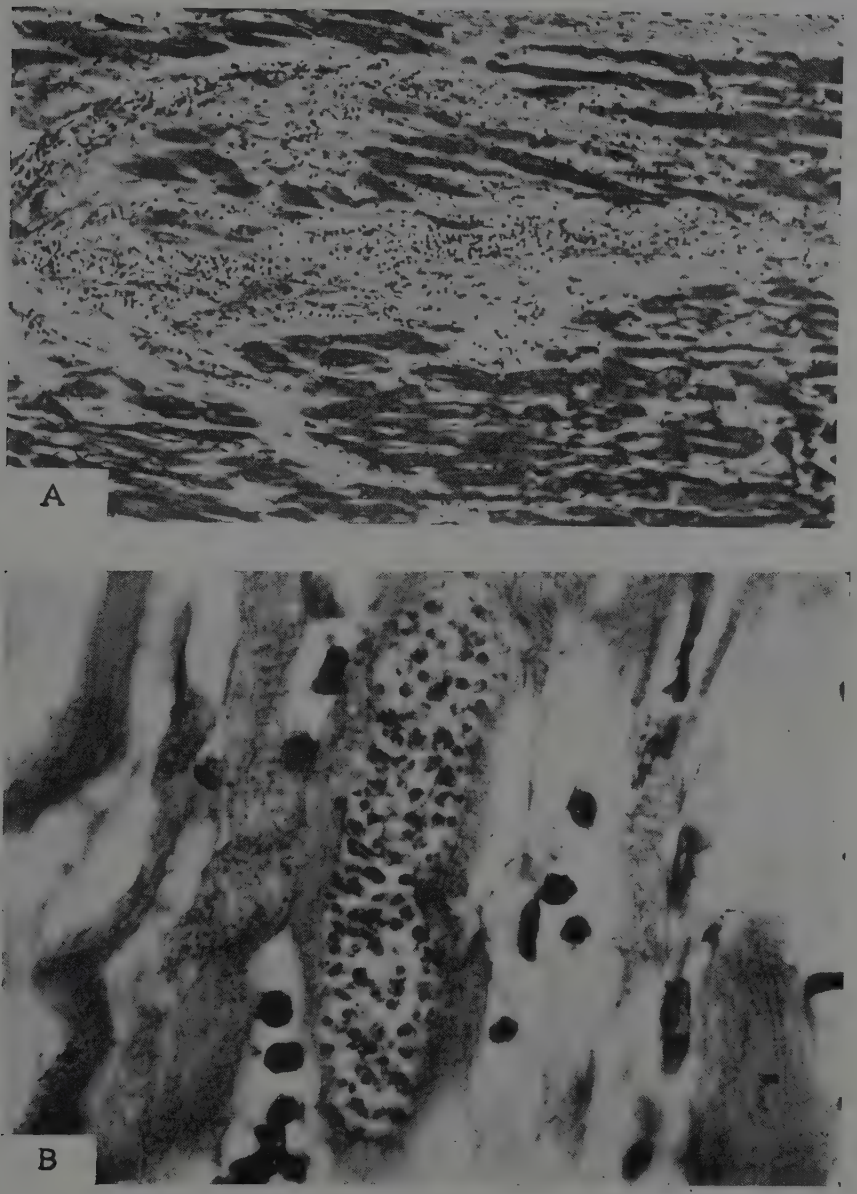


Fig. 48 — Miocardite intersticial. — *A*) Pronunciada infiltração de células inflamatórias. — *B*) Ao lado de uma fibra parasitada pelo *S. cruzi* observam-se raras células inflamatórias, edema do tecido conjuntivo intersticial e vacuolização das fibras musculares. (Ver dados clínicos na obs. n. 4).

9 — **Diagnóstico de laboratório** — O diagnóstico de certeza da esquizotripanose é dado pela evidenciação do agente etiológico no organismo, quer no sangue, onde existe sob a forma de tripanosoma, quer nos tecidos, onde toma o aspecto de leishmânia. Esta evidenciação pode ser feita por processos diretos e por processos indiretos, que serão a seguir brevemente descritos.

Demonstração do S. cruzi por processos diretos

Exame a fresco — Fornece oportunidade para o encontro de tripanosomas vivos no sangue e só é indicado nas primeiras semanas de infecção. Tomam-se por picada na polpa digital duas ou três gotículas de sangue numa lâmina, cobre-se com uma lamínula e leva-se ao microscópio. Vários preparados devem ser confeccionados, usando-se duas lamínulas por lâmina. A pesquisa é feita com objetiva sêca (40 x), percorrendo-se metòdicamente o preparado. Quando presentes, os esquizotrípanos se denunciam pelo vivo movimento entre os glóbulos.

Exame de preparações coradas. O mais importante é o exame de preparações de sangue em *gota espêssa*, cuja técnica mais simples é a seguinte: sôbre uma lâmina bem limpa espalha-se grosseiramente uma grande gota de sangue, que se deixa secar ao abrigo de poeira e de moscas; sem fixação prévia, cobre-se a lâmina com uma solução de Giemsa (1 a 2 gotas por cc. de água), deixando-se corar 60 ou 40 minutos; após lavagem cuidadosa, seca-se e examina-se com objetiva de imersão. Os tripanosomas geralmente se mostram mais ou menos alterados, sendo mais reconhecíveis pelo núcleo e bléfaroplasto.

O exame de esfregaços de sangue não é aconselhável para a pesquisa diagnóstica, não só pela raridade do parasito no sangue humano, como pela sua fragilidade. Não obstante, em exames rotineiros para malária, alguns casos de esquizotripanose já foram encontrados pelo encontro casual do esquizotrípano.

No líquido céfalo-raqueano pode também ser encontrado o flagelado, nos casos com manifestações meningo-encefálicas (Chagas).

Pesquisa direta de leishmânias. Em vida, será feita de preferência em gânglio linfático engurgitado satélite da lesão de porta de entrada da infecção (fig. 49). O gânglio pode ser puncionado, para a confecção de preparados corados com seu suco, ou pode ser extraídos, para exame histológico. (59, 60)

O coração é o principal órgão para o exame *post-mortem*, nele podendo ser encontrados não só os parasitos como as lesões por êles ocasionadas. As vêzes o diagnóstico da doença de Chagas é um achado de autópsia proporcionado por êste meio (36, 61). Mazza (62) recomenda a vàscerotomia cardíaca, a qual revelaria grande número de casos, se executada sistemàticamente nos indivíduos falecidos sùbitamente ou em insuficiência cardíaca nas zonas de triatomas.

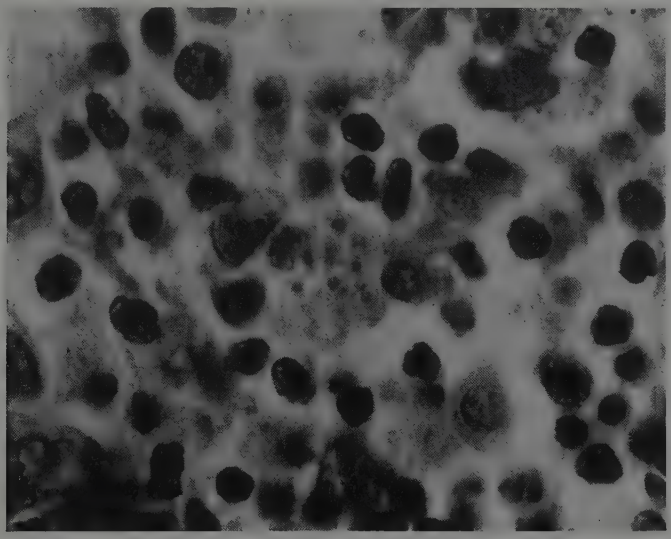


Fig. 49 — Gânglio linfático (*) com elementos celulares parasitados por leishmânias do *S. cruzi*.

Por punção de medula óssea do esterno e verificação de leishmânias nos preparados, foi diagnosticado o primeiro caso de esquizotripanose na Guiana Francesa. (63)

Mazza & Miyara (64) efetuaram pela primeira vez o diagnóstico por biópsia de lesão cutânea inicial, encontrando leishmânias no tecido inflamatório da lesão.

O exame de preparados feitos com material obtido por punção de baço ou de fígado é útil para o diagnóstico diferencial entre leishmaniose visceral

(*) No trabalho 80 êste corte saíu, por engano, como sendo de chagoma de inoculação.

e esquizotripanose, sendo positivo para leishmânias na primeira e negativo na segunda, excluídas possíveis exceções raríssimas.

As leishmânias do *S. cruzi* podem ainda ser encontradas no tecido muscular, no tecido sub-cutâneo, na conjuntiva ocular, etc., mas a sua pesquisa a não é indicada para fins diagnósticos.

Demonstração do S. cruzi por processos indiretos

Entre êstes métodos de diagnóstico etiológico da doença de Chagas incluem-se a *inoculação em animais*, o *xenodiagnóstico* e a *hemocultura*. Êles encontram maior indicação nos casos entrados na fase de cronicidade, na qual os parasitos são muito escassos no sangue periférico.

Inoculação em animais. Prestam-se melhor para êste fim o cão jovem, a cobaia, o rhesus e o camondongo branco, entre outros animais sensíveis. Quantidades variáveis de sangue recentemente extraído são inoculadas na cavidade peritoneal; o camondongo suporta bem 1 cc., os demais 5 a 15 cc., conforme o tamanho. A pesquisa do esquizotrâpano nos animais pode começar 15 dias depois da inoculação (exame a fresco, eventualmente gota espêssa) e deve ser repetida tanto quanto possível até mais 30 dias, para procurar surpreender infecções fugazes. Nos animais que permanecerem negativos poder-se-á aplicar o xenodiagnóstico, fazer-se uma reação sorológica ou o exame histológico do coração e outros órgãos.

Xenodiagnóstico. Proposto por BRUMPT (65), êste processo tem sido cada dia mais usado no diagnóstico da doença de Chagas e já permitiu o reconhecimento de inúmeros casos. Sua técnica é simples e já foi descrita com detalhe (66). Em primeiro lugar, são necessários barbeiros puros, criados desde ôvo no laboratório 97. Exemplares jovens (3.º-4.º estádio evolutivo) de triatomas (escolhe-se a espécie transmissora mais importante da região), em número de 5 a 10 por prova, são colocados em dispositivos improvisados e deixados em contacto com o paciente cêrca de 30 minutos ou o tempo necessário para a repleção com sangue. Sòmente os insetos que sugaram bastante, devem ser separados para exame ulterior, que é feito 1-2 meses depois (pesquisa a fresco de flagelados no conteúdo intestinal ou nas fezes).

Hemocultura. Embora raramente empregado, é um método que se presta ao diagnóstico, pela facilidade de obtenção de cultura *in vitro* do *S. cruzi*, que se desenvolve com facilidade nos meios usuais para protozoários (NNN, Noguchi, Bonacci). Pequenas quantidades de sangue suspeito são semeadas assèpticamente em séries de tubos de cultura conservados à temperatura ambiente e examinados para flagelados até 1 ou 2 meses depois.

Devido à escassez do *S. cruzi* nos casos crônicos, qualquer uma das provas diagnósticas aplicáveis à sua pesquisa pode fracassar, donde a necessidade de sua repetição quando está em causa a possibilidade desta etiologia, mòrmente se se deseja a comprovação definitiva do diagnóstico nos casos com reações sorológicas positivas para doença de Chagas.

Reações sorológicas. A reação de Bordet-Gengou foi primeiro aplicada à esquizotripanose por Guerreiro & Machado (68), que usaram antígenos preparados com órgãos de cães infectados. Os melhores resultados foram obtidos com polpa de baço em extratos glicerinados. (69, 70) Kelser (71) foi o primeiro a empregar com sucesso antígenos hidroglicerinados de culturas de *S. cruzi*, os quais, entretanto, são pouco duráveis. Romana & Dias (72) descreveram a técnica para o preparado de um antígeno alcoólico de grande estabilidade, e Davis (73) propôs um de grande valor, feito com culturas de *S. cruzi* em sôro fisiológico com mertiolato a 1 : 10.000. Recentemente foi extraída das formas culturais do *S. cruzi* uma fração de polissacarídio que fixa fortemente o complemento em presença de soros de chagásicos e é inteiramente desprovida de poder impediente. (74)

De resultado negativo ou incerto nos primeiros dias de infecção, a reação de fixação do complemento é positiva durante longos anos nos casos de doença de Chagas, mesmo quando se afastam dos focos de endemia. E' uma prova diagnóstica de grande valor, pelo menos para o diagnóstico de probabilidade, já que é sábido que indivíduos portadores de leishmaniose podem também apresentar reações positivas com antígenos de *S. cruzi* (reação de grupo).

Excluídas as infecções por *Leishmânia* (pelo exame clínico e pela reação do formol-gel, que é nelas positiva, e negativa na doença de Chagas), já se pode firmar o diagnóstico de esquizotripanose nos resultados francamente positivos das reações sorológicas com bons antígenos de *S. cruzi*, as quais são de alta valia pelo seu resultado imediato, contrastando com os demorados resultados do xenodiagnóstico, inoculações e hemoculturas, que entretanto são as provas etiológicas definitivas.

A *intradermo-reação* não constitui um meio diagnóstico preciso e seus resultados têm sido contraditórios. Na maioria dos casos em que a temos aplicado, ela foi negativa ou duvidosa.

10 — Tratamento. A importância do tratamento da doença de Chagas pode ser fàcilmente avaliada, considerando-se a elevada mortalidade que determina entre crianças e adultos nas zonas endêmicas, e a alta incidência que,

sem dúvida, ela tem nas populações de extensas zonas rurais do nosso país. E' evidente que a finalidade da terapêutica deve ser a destruição ou eliminação dos parasitos causadores da infecção, mas infelizmente o problema do tratamento específico desta doença ainda não recebeu solução satisfatória, a-pesar-das múltiplas tentativas feitas com vários medicamentos. Mostraram-se, assim, sem ação terapêutica na doença de Chagas os arsenicais, tão eficientes na Tripanosomíase africana ; os medicamentos empregados contra o impaludismo (quinina, atebrina, plasmoquina, etc.), os antimoniais (tártaro emético, neoestibosan, fuadina, etc.), de poderosa ação contra as leishmanioses tegumentar e visceral, os anti-sifilíticos (mercúrio, bismuto) e as sulfanilamidas).

Últimamente, MAZZA (75) introduziu na terapêutica da doença de Chagas um medicamento, o Bayer (Ac) 7602, que parece atuar sôbre os tripanosomas circulantes, mas que não tem ação esterilizante comprovada. Com êsse medicamento trataram, MAZZA e colaboradores, numerosos casos agudos, especialmente em crianças, e consignaram resultados favoráveis em alguns dêles. Mencionam resultados favoráveis sôbre as formas agudas, com regressão dos sintomas clínicos e diminuição, às vêzes ràpida, dos tripanosomas do sangue circulante, e nos adultos observaram melhoria do mal-estar, da cefaléia, da insônia e ação favorável sôbre as manifestações cutâneas e cardíacas. O medicamento é apresentado sob a forma de um pó branco, fàcilmente solúvel na água, contido e mampolas com 0.15 gr. do produto. E' empregado em solução aquosa a 3 %, em injeções intramusculares diárias ou em dias alternados. A dose útil recomendada por MAZZA (76) é de 100 mg. por kg. de pêso corporal em crianças e 30 a 60 mg. em adultos. E' especialmente indicado nos casos graves, com manifestações meningo-encefálicas.

O mesmo autor (77) também iniciou ensaios com o preparado 9736 (As) Bayer, que é um arsenobenzol sulfurado com virtudes tripanocidas contra vários tripanosomídeos, mas que se mostrou de menor ação que o 7602 no que respeita à melhoria ràpida das manifestações clínicas na moléstia de Chagas.

Nas formas agudas é necessário recomendar-se repouso absoluto no leito até o desaparecimento das manifestações tóxico-febris e, nos casos em que se evidenciaram sinais de comprometimento cardíaco, deve ainda ser observado um repouso relativo por algumas semanas durante a convalescença. Neste período, qualquer exercício físico forçado pode determinar um colapso cardíaco. E' indicada a hepatoterapia, bem como a administração de vitaminas C e B1. As convulsões, nos casos com manifestações nervosas graves, serão tratadas com sedativos, especialmente o hidrato de cloral. A aplicação da bolsa de gêlo sôbre a cabeça é útil nesses casos de meningo-encefalite.

Sendo a doença própria das classes pobres, usualmente sub-nutridas e acometidas por parasitoses, é indispensável a tonificação geral do organismo por uma dieta adequada e administração de tônicos, bem como o tratamento dessas parasitoses. Aumentadas assim as resistências orgânicas, é de esperar que se favoreça a estabilização da infecção, sem dúvida presente em muitos casos, nos quais se demonstra ser o indivíduo um portador de parasitos, mas sem evidências clínicas da doença.

No que diz respeito ao *tratamento da cardiopatia crônica,* devem distinguir-se: *a*) doentes sem insuficiência cardíaca, e *b*) doentes em insuficiência cardíaca. Nos primeiros, a terapêutica limita-se, além das medidas tendentes à tonificação geral do organismo, a uma certa limitação das atividades físicas, evitando-se trabalhos ou exercícios que exijam esfôrço físico exagerado, mas sem inteferir-se nas atividades habituais do paciente, desde que estas sejam compatíveis com a afecção cardíaca presente; e ao tratamento sintomático de perturbações subjetivas por ventura presentes e em regra ocasionadas por distúrbios do ritmo cardíaco. Assim, as palpitações serão tratadas com sedativos brandos, tais como os brometos, a valeriana, a passiflora. Muito útil nesses casos é a administração de valerianato de quinina,, em cápsulas de 0.20 gr., 3 ao dia. Quando estiverem presentes extra-sistoles ventriculares freqüentes, e especialmente quando polifocais ou se manifestando como breves crises de taquicardia extra-sistólica ventricular, deve administrar-se quinidina (0,20 gr. 3 a 4 vêzes ao dia). Os bloqueios A-V parciais usualmente não exigem tratamento especial, mas quando as falhas ventriculares são freqüentes e originem sensações vertiginosas, deve prescrever-se a atropina, que em regra diminui o grau de bloqueio.

Quanto ao tratamento da insuficiência cardíaca, algumas particularidades devem ser aqui observadas, embora as normas gerais da terapêutica não sejam essencialmente diferentes das que regem o tratamento da insuficiência cardíaca de outras etiologias. O repouso no leito, a remoção dos edemas pela administração de diuréticos mercuriais, a punção dos derrâmes cavitários, o regime dietético adequado e a administração de cardiotônicos constituem as medidas terapêuticas essenciais. Com a supressão do sal da dieta, a restrição da ingestão de líquidos e administração de diuréticos mercuriais, consegue-se geralmente a remoção dos edemas, mas algumas vêzes êstes não regridem fàcilmente. Em tais casos, encontra-se freqüentemente uma hipoproteinemia, pelo que é conveniente prescrever-se uma dieta rica em proteínas. A administração de cardiotônicos deve ser feita com certa cautela, experimentando-se a sensibilidade do doente com pequenas doses iniciais e nunca se devendo empregar doses inicialmente grandes, pois nesta cardiopatia é em regra má a res-

posta terapêutica aos cardiotônicos, manifestando-se fàcilmente arritmias ectópicas sob a ação de doses às vêzes pequenas de preparados digitálicos. Segundo Evandro Chagas (54), "a digital sob as formas habitualmente usadas se mostra em geral inútil, quando não nociva. De fato, tratando-se de uma droga de ação negativa sôbre a condutibilidade e o cronotropismo e de ação positiva sôbre a excitabilidade e a contratilidade, e devendo atuar o remédio em indivíduos cujo coração tem, quase sempre, o dromotropismo já diminuído, o cronotropismo reduzido e a excitabilidade enormemente aumentada, não se poderá esperar efeito terapêutico útil, uma vez que a única propriedade a ser influenciada favoràvelmente é a contratilidade. O efeito nocivo sôbre as outras propriedades de muito sobrepuja o benefício" .Quanto aos preparados de estrofanto, assim se refere o mesmo autor: "as estrofantinas e os derivados não conseguem reduzir a dilatação cardíaca (e êste é o seu único efeito favorável) e o aumento das doses habituais traz o risco de acidentes sempre muito graves". Enfim, conclui E. Chagas, "nada há de eficaz na terapêutica da forma cardíaca da doença de Chagas, que tem uma evolução fatal e inevitável, embora às vêzes compatível com uma sobrevida relativamente longa".

11 — Profilaxia. Ela se resume essencialmente no combate às espécies domiciliares de triatomas. Por isso, a solução do problema depende em grande parte da questão da habitação rural, que deve ser de tipo impróprio à radicação do hematófago. Combater a cafúa é, portanto, combater a doença de Chagas.

Para o saneamento de certas áreas, o ideal é a queima das casas muito infestadas, e a construção, em seu lugar, de moradias rebocadas, caiadas e telhadas. As casas aproveitáveis serão adequadamente reformadas e expurgadas.

O expurgo mais eficaz é o feito com inseticidas à base de piretro, como, por exemplo, o Pó Fly-Tox; entretanto, a aplicação tem de ser repetida a intervalo de três ou quatro semanas, pois êsses preparados não têm propriedades ovicidas. Os ensaios realizados com DDT não deram bons resultados.

Algumas medidas de proteção mecânicas (telas, cortinados) são indicadas nas residências melhores.

O contrôle legal deve ser estabelecido em regulamentos de saúde pública, para aplicação nos focos de endemia. (78)

De grande importância são as campanhas de educação sanitária rural, sobretudo escolar. O Ministério de Educação e Saúde conta com um folheto de divulgação nesse sentido. (79)

Não dispomos ainda de meios para a terapêutica profilática, na falta de um específico esterilizante. O sacrifício dos animais domésticos *infectados* (cães, gatos) é uma medida auxiliar recomendável.

A cidade de Bambuí (Minas Gerais), onde em 1943 foi instalado pelo Instituto Oswaldo Cruz o primeiro posto experimental de profilaxia da doença de Chagas na América, pode considerar-se saneada, após a eliminação de cêrca de 50.000 barbeiros nela e nos seus arredores.

No relatório (80) sôbre os primeiros seis meses de atividade dêsse pôsto encontram-se informações mais minuciosas sôbre os meios de combate à esquizotripanose, essa endemia evitável e gravíssima que grassa impunemente em grande parte do nosso interior e que urge começarmos a enfrentar sèriamente.

12 — LITERATURA

1. Chagas, C.
   1909. Ueber eine neue Trypanosomiasis der Menschen.
   Arch. f. Schiffs.-u.-Tropenhyg., 13 : 351-353.
2. Chagas, C.
   1909. Nova tripanozomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade mórbida do homem.
   Mem Instituto Oswaldo Cruz 1 : 158-218.
3. Packchanian, A.
   1943. Infectivity of the Texas strain of *Trypanosoma cruzi* to man.
   Am. J. Trop. Med. 23 (3) : 309-314.
4. Pinto, C.
   1942. Trypanosomiasis cruzi (Doença de Carlos Chagas) no Rio Grande do Sul, Brasil.
   Mem. Inst. Oswaldo Cruz 37 (4) : 443-537.
5. Malamos, B.
   1935. Ueber Vorkommen von *Schizotrypanum cruzi* bei Affen in Niederländisch Indien.
   Arch. f., Schiffs. und Tropenhyg. 39 (4) : 156-171.
6. Dias, E. & Campos Seabra, C. A.
   1943. Sôbre o *Trypanosoma conorrhini*, hemoparasito do rato transmitido pelo *Triatoma rubrofasciata*. Presença do vector infectado na cidade do Rio de Janeiro.
   Mem. Inst. O. Cruz 39 (3) : 301-330.
7. Dias, E. & Neves, O.
   1943. Determinação da infecção natural por *Schizotrypanum* em *Triatoma rubrofasciata* no Estado de Pernambuco.
   Mem. Inst. O. Cruz 39 (3) : 331-334.

8. Dias, E.
1934. *Trypanosoma cruzi* ou *Schizotrypanum cruzi*?
Mem. Inst. O. Cruz 29 (1) : 203-215.

9. Dias, E.
1939. O gênero *Schizotrypanum* Chagas, 1909.
Mem. Inst. O. Cruz 34 (2) : 193-227 (English translation)

10. Hoare, E.
1936. Morphological and taxonomic studies on Mammalian trypanosomes.
I — The method of reproduction in its bearing upon classification, with special reference to the *lewisi* group.
Parasitology, 28 (1) : 98-109.

11. Meyer, M. & Rocha Lima, H.
1914. Zum Verhalten von *Schizotrypanum cruzi* im Warmblütern und Arthropoden.
Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg. 18 : 257-292.

12. Vianna, G.
1911. Contribuição para o estudo da anatomia patologica da moléstia de Carlos Chagas, Esquizotripanose ou Tireoidite parasitária.
Mem. Inst. O. Cruz 3 (2) : 276-294.

13. Dias, E.
1943. Inédito.

14. Costa Lima, A. da
1940. Insetos do Brasil. II Tomo.

15. Clark, H. C. & Dunn, L. H.
1932. Experimental studies on Chagas' disease in Panama.
Am. J. Trop. Med., 12 (1) : 49-77.

16. Dias, E. & Col.
1942. Investigações sôbre a esquizotripanose de morcêgos no Estado do Pará. Encontro do *Cavernicola pilosa* como transmissor.
Rev. Brasil. Biol. 2 (1) : 103-110.

17. Guimarães, F. N. & Jansen, G.
1943. Um foco potencial de Tripanosomiasis americana na cidade do Rio de Janeiro (Distrito Federal).
Mem. Inst. O. Cruz 39 (3) : 405-418.

18. Torres, M.
1915. Alguns fatos que interessam á epidemiologia da moléstia de Chagas.
Mem. Inst. O. Cruz 7 (2) : 120-136.

19. Dias, E.
1936. Xenodiagnóstico e algumas verificações epidemiologicas na moléstia de Chagas.
Mepra, 9.ª Reunião, Mendoza, 1 : 89-119.

20. Dias, E.
1934. Estudos sôbre o *Schizotrypanum cruzi*.
Mem. Inst. O. Cruz 28 (1) : 1-111.

21. Cardoso, F. A.
1938. Sur le mechanisme de la transmission de la maladie de Chagas. An. Paras. hum. comp. 16 (4) : 341-349.

22. Dias, E.
1932. Le *Trypanosoma cruzi* et ses rapports avec le système réticulo-endothélial. C. R. Soc. Biol. 110 :: 206-210.

23. Dias, E.
1934. Persistance de l'infection par le *Schizotrypanum cruzi* chez l'homme. C. R. Soc. Biol. 117 : 506-507.

24. Dias, E.
1938. Persistance de l'infection par le *Schizotrypanum cruzi* chez l'homme. Xénodiagnostics positifs dans deux cas, 16 ans après llisolement. C. C. Soc. Biol. 129 : 430-432.

25. Chagas, C.
1916. Processos patogênicos da tripanosíase americana. Mem. Inst. O. Cruz 8 : 7-36.

26. Chagas, C.
1916. Tripanosomíase americana. Forma aguda da moléstia. Mem. Inst. O. Cruz 8 : 37-60.

27. Torres, M.
1917. Estudo do miocardio na moléstia de Chagas (forma aguda). Alterações na fibra muscular cardiaca. Mem. Inst. O. Cruz 9 : 114-135.

28. Torres, M.
1923. A tripanosomose americana e a sua anatomia patologica. Folha Med. 4 (4) : 25-29.

29. Crowell, B. C.
1923. The acute form of American Trypanosomiasis : Notes on its pathology, with autopsy report and observations on Trypanosomiasis cruzi in animals. Am. J. Trop. Med. 3 : 425-454.

30. Chagas, C., Villela, E. & Rocha Lima, H.
1929. Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit. *In* C. Mense, Handb. der Tropenkrankheiten, 3 Aufl., 5 : 673.

31. Chagas, C.
1928. A forma cardiaca da tripanosomiase americana. Arch. Brasil. Med. 18 : 46-56.

32. Mazza, S., Basso, G. & Basso, R.
1937. Primer caso mortal de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobado en Mendoza. Mepra. 33 : 3-32.

33. Mazza, S., Jörg., M. E. & Feijóo, C.
1938. Primer caso crónico mortal de forma cardiaca de enfermedad de Chagas demostrado en Santiago del Estero.
Mepra 38 : 3-75.

34. Mazza, S. Basso, G., Basso, R. & Jörg, M. E.
1939. Primer caso mortal de forma crónica cardiaca de enfermedad de Chagas comprobado en Mendoza.
Mepra 42 : 3-97.

35. Lundenberg, K. R.
1938. A fatal case of Chagas' disease occurring in a man 77 years of age.
Am. J. Trop. Med. 18 : 185-196.

36. Tálice, R. V., Rial, B., Ferreira-Berruti, P. & Costa, R. S.
1941. Forma aguda cardíaca mortal de enfermedad de Chagas con puerta de entrada cutánea en una niña. Estudio clínico y anatomopatológico.
Apartado de los An. Fac. Med. Montevideo, 25 (12), pág. 5-17.

37. Torres, M.
1941. Sôbre a anatomia patologica da doença de Chagas.
Mem. Inst. O. Cruz. 36 : 391-404.

38. Romaña, C.
1943. Contribuição ao conhecimento da patogenia da tripanosomose americana (período inicial da infecção).
Mem. Inst. O. Cruz 39 : 253-264.

39. Romaña, C.
1935. Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnostico de forma aguda de la enf. de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral (Hipótesis sôbre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad).
Mepra 22 : 16-28.

40. Villela, E.
1923. Molestia de Chagas. Descrição clínica. 1.ª parte.
Folha Med. 4 (5) : 33-35.

41. Aguirre, Jl A. & Gimenez, C.
1939. Consideraciones de semiologia radiológica sôbre 168 Roentgencardiometrias en la enf. de Chagas.
VI Congr. Nac. Med., Cordoba, 3 : 150-154.

42. Chaves, L.
1915. Processos distróficos na moléstia de Chagas.
Mem. Inst. O. Cruz. 7 : 200-212.

43. Mazza, S. & Col.
1941. Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la enf. de Chagas (exantemas e roseolas).
Mepra 51 : 3-74.

44. Dias, Ezequiel
1912. Moléstia de Carlos Chagas. Estudos hematologicos. Mem. Inst. O. Cruz 4 : 34-61.

45. Beltrão, R.
1942. A conjuntivite chagasica. Folhêto com 13 pág. Santa Maria, Rio Grande do Sul.

46. Villela, E.
1923. Moléstia de Chagas — Descrição clinica. 2.ª parte. Folha Med. 4 : 41-43.

47. Lôbo Leite, A.
1942. Bócio endêmico e doença de Chagas. O Hospital, 21 : 817-832.

48. Azevêdo, A. P.
1933. Histologia patologica da glandula tireóide na forma aguda da moléstia de Chagas (Tripanosomose americana). Mem. Inst. O. Cruz 27 : 93-122.

49. Azevêdo, A. P.
1936. Histologia patologica da glandula tireóide na forma crônica da doença de Chagas (Tripanosomose americana). Folha Med. 17 : 338.

50. Romaña, C.
1935. Tripanosomiasis americana y bocio endemico. Estado actual de la cuestión. Semana Med., B. Aires, 42 : 897-902.

51. Villela, E.
1923. Moléstia de Chagas — Descrição clinica, 3.ª parte. Forma nervosa. Folha Med. 4 : 49-52.

52. Colares Moreira, J. V.
1925. A forma nervosa da moléstia de Chagas. Tése de doutoramento. Rio de Janeiro.

53. Chagas, C. & Villela, E.
1922. Forma cardíaca da tripanosomiase americana. Mem. Inst. O. Cruz 14 : 5-61.

54. Chagas, C.
1930. Forma cardíaca da tripanosomiase americana. Tése de livre-docencia, Rio de Janeiro, 39 pág.

55. Chagas, C.
1930-1932. Estudo eletrocardiografico na forma cardiaca da tripanosomiase americana. Folha Med. 11, ns. 9-10-14-22.

56. Chagas, C.
1928. Sur les altérations du coeur dans la trypanosomiase américaine. Arch. Maladies du Coeur 21 : 641.

57. Mazza, S., Miyara, S., Basso, G. & Basso, R.
1941. Primer quinquenio de la investigación por la Mepra de la enf. de Chagas en la provincia de Mendoza.
Folhêto de 36 pág., Mendoza, Argentina.

58. Romaña, C. & Cossio, F.
1944. Formas cronicas cardiącas de la enf. de Chagas.
An. Inst. Med. Reg., Tucumán, 1 : 9-91.

59. Mazza, S., Basso, G. & Basso, R.
1942. Investigaciones sobre enf. de Chagas. Enf. de Chagas en primer período diagnosticada exclusivamente por biopsia de ganglio linfático con hallazgo de parásitos leishmaniformes.
Mepra 63 : 3-48.

60. Versiani, O. & Junqueira, M.
1943. Adenopatias chagasicas. Contribuição ao seu estudo.
Brasil Med. 57 : 147-152.

61. Johnson, C. M. & De Rivas, G. T.
1936. Six new cases of Chagas' disease in Panama with review of previous cases.
Am. J. Trop. Med. 16 : 47-57.

62. Mazza, S.
1940. Método de investigación de la epidemiologia de la enf. de Chagas. La visceretomia cardio-hepática.
Mepra 43 : 3-19.

63. Floch, H. & Tasqué, P.
1940. Un cas de Maladie de Chagas en Guyane Française.
Inst. Pasteur de la Guyane et du Terr. de l'Inini, 2 : 1-4.

64. Mazza, S. & Miyara, S.
1940. Enfermedad de Chagas aguda com chagoma de inoculación y esquizotripanide polimorfa comprobado por histopatología de biópsia de la lesión cutánea.
Mepra 46 : 85-104.

65. Brumpt, E.
1914. Le xénodiagnostic. Application au diagnostique de quelques infections parasitaires et en particulier à la trypanosomose de Chagas.
Bull. Soc. Path. Ex. 7 : 706-710.

66. Dias, E.
1940. Técnica do xénodiagnóstico na moléstia de Chagas.
Mem. Inst. O. Cruz 35 : 335-342.

67. Dias, E.
1938. Criação de triatomides no laboratório.
Mem. Inst. O. Cruz. 33 : 407-412.

68. Guerreiro, C. & Machado, A.
1913. A reação de Bordet e Gengou na moléstia de Chagas como elemento de diagnóstico.
Brasil Med. 23 : 225.

69. Lacorte, J. G.
1927. A reação do desvio do complemento na moléstia de Chagas. Mem. Inst. O. Cruz 20 : 197-209.

70. Villela, E. & Bicalho, C.
1923. As pesquisas de laboratório no diagnóstico da molestia de Chagas. Mem. Inst. O. Cruz 16 (1) : 13-29.

71. Kelser, R. A.
1936. A complement-fixation test for Chagas' disease employing an artificial culture antigen. Am. J. Trop. Med. 16 : 405-415.

72. Romaña, C. & Dias, E.
1942. Reação de fixação do complemento na doença de Chagas, com antígeno alcoólico de cultura do *Schizotrypanum cruzi*. Mem. Inst. O. Cruz, 37 : 1-10.

73. Davis, D. J.
1943. An improved antigen for complement fixation in American trypanosomiasis. Publ. Health Rep. 58 : 775-777.

74. Muniz, J. & Freitas, G.
1944. Contribuição para o diagnóstico da doença de Chagas pelas reações de imunidade. II — Isolamento de polissacarídeos de *S. cruzi* e de outros Tripanosomídeos, seu comportamento nas reações de precipitação, de fixação do complemento e de hipersensibilidade. Os "tests" de floculação (sublimado e formol-gel). Rev. Brasil. Biol. 4 : 421-438.

75. Mazza, S., Cossio, R. & Zuccardi, E.
1937. Primer caso agudo grave de enf. de Chagas comprobado en Tucumán y su tratamiento con Bayer 7.602 (Ac). Mepra 32 : 3-18.

76. Mazza, S., Freire, R. S. & Salica, P. N.
1942. Formas meningoencefálicas primitivas y secundarias de enfermedad de Chagas. Considerable gravedad del proceso y tratamiento con 7.602 (Ac) Bayer. Mepra 60 : 3-35.

77. Mazza, S., Basso, G. & Basso, R.
1942. Ensayos terapeuticos del producto 9.736 (As) Bayer y de su acción comparada con el 7.602 (Ac) Bayer en la enf. de Chagas. Mepra 61 : 3-76.

78. Decreto n. 779 de 8 de Outubro de 1918. Crêa o Serviço de Profilaxia Rural no Estado do Paraná. Da doença de Chagas, pág. 20-21. Curitiba.

79. Dias, E.
1944. Doença de Chagas. Noções. Folhêto de divulgação do Serv. Nac. Educação Sanitária (M. E. S.) 16 pág.

80. Dias, E.
1945. Um ensaio de profilaxia de molestia de Chagas. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 116 paginas.

ÍNDICE

Pág.

1. Sinonímia ... 495
2. Definição ... 495
3. Descoberta da doença ... 495
4. Distribuição geografica ... 497
5. Etiologia e epidemiologia ... 498
   a) Agente etiologico ... 498
   Evolução intracelular ... 498
   Formas de tripanosoma ... 499
   b) Agentes transmissores ... 499
   Nomes vulgares ... 500
   Habitos ... 500
   Modo de infecção ... 501
   Ciclo evolutivo do *S. cruzi* ... 501
   c) Mecanismo de transmissão ... 503
   d) Vertebrados sensiveis ... 503
   e) Reservatorios de virus ... 503
   f) Outros fatores epidemiologicos ... 506
6. Patogenia ... 506
   a) Evolução geral da infecção ... 506
   b) Mecanismo de ação patogênica ... 508
7. Anatomia patologica ... 508
8. Formas clinicas ... 513
   a) Formas agudas ... 513
   b) Formas cronicas ... 519
   Forma nervosa ... 520
   Forma cardiaca ... 521
   — Sintomatologia ... 522
   — Exame físico ... 524
   — Estudo radiológico ... 527
   — Estudo electrocardiográfico ... 528
   — Diagnóstico ... 550
   — Evolução e prognóstico ... 553
   — Casos ilustrativos ... 554
9. Diagnóstico de laboratório ... 567
   a) Demonstração do *S. cruzi* por processos diretos ... 567
   b) Demonstração do *S. cruzi* por processos indiretos ... 569
   c) Reações sorologicas ... 570
10. Tratamento ... 570
11. Profilaxia ... 573
12. Literatura ... 574

O problema da lepra na America do Sul

pelo

Dr. H. C. de Souza-Araujo

SUMÁRIO

Capítulo I — *Colônias Européias* :
1 — A Lepra na Guiana Francêsa
2 — A Lepra na Guiana Holandêsa
3 — A Lepra na Guiana Inglêsa
4 — A Lepra em Trinidad e Tobago
Capítulo II — *A Lepra na Venezuéla*
Capítulo III — *A Lepra no Panamá*
Capítulo IV — *A Lepra na Colombia*
Capítulo V — *A Lepra no Equador*
Capítulo VI — *A Lepra no Perú*
Capítulo VII — *A Lepra no Chile*
Capítulo VIII — *A Lepra na Bolivia*
Capítulo IX — *A Lepra no Paraguái*
Capítulo X — *A Lepra na Argentina*
Capítulo XI — *A Lepra no Uruguái*
Capítulo XII — *A Lepra no Brasil*
Capítulo XIII — *Conclusões e Sugestões*
Capítulo XIV — *Resumo geral em Inglês*

Capítulo I

COLÓNIAS EUROPÉIAS

1 — *A Lepra na Guiana Francêsa.*

Histórico — A existencia da Guiana Francêsa foi uma consequencia da derrota de VILLEGAIGNON, na cidade do Rio de Janeiro, em 1560, tendo sido êle obrigado a fugir para aquéla região, que, segundo FERDINAND DENIS (1866), já vinha sendo visitada por francêses desde a descoberta da América.

Existiam naquele territorio varias tribus indigenas, salientando-se a *Galibi* como mais importante e cujo dialéto era a "lingua geral" do país, segundo HENRI COUDREAU. As outras tribus chamavam-se *Emerillons, Oyampis, Rou-*

Nota — Os clichés das ilustrações desta série de artigos, com poucas excepções, foram pagos pelo Ministério da Educação e Saude e gravados por Silva & Barreto.

couyennes... englobadas na designação geral de *Peaux Rouges*. COUDREAU (1893) não nos dá informes precisos sobre élas, no seu *Chez nos Indiens*, que é um grande e bélo livro... vasío.

Em 1604 chegou á Guiana uma expedição francêsa de reconhecimento, seguindo-se-lhe, em 1626, a primeira léva de colonizadores, gente recrutada entre os agricultores de *Rouen*. A sua primeira colónia, instalada no vale do *Simamary*, fracassou. A mesma triste sorte tivéram outras emprêsas de colonisação européia ali, e o territorio caíu noutras mãos. Em 1674 o Vice-Almirante D'ESTRÉES, depois Marechal de França, reconquistou essas terras do poder dos inglêses e holandêses e, a exemplo dos portuguêses e espanhóis da América, iniciou a sua colonização com negros africanos (*il fit venir, des côtes d'Afrique, des cargaisons de nègres*. F. DENIS). Onze anos após, em 1685, uma lei francêsa *proibia a importação de escravos leprosos*, o que faz supôr que já existiam alí muitos deles.

Quanto aos indigenas, são unanimes os higienistas francêses, que trabalharam na Guiana, em considerá-los como indemnes da leprose. Ainda em 1907 CLARAC afirmava, categóricamente :

> *"Il n'y a pas d'exemple de lèpre authentique chez les Peaux Rouges, qui vivent à l'écart. Toutes les autres races sont atteintes."*

E em 1922, quando visitei *Mana*, o Dr. M. BESSE, director da *Léproserie de l'Acarouany*, me afirmou que nunca encontrou siquer um caso de lepra entre os indigenas *Roucouyennes* e *Galibis*, que vivem em *Pointe Isère*, na embocadura do rio *Mana*.

A 9 de Janeiro de 1777 foi decretada, pelo Governo da França, uma *Ordonnance contre la lèpre* criando, na ilha *Salut*, o primeiro asilo de leprosos da Colónia, o que dá razão a LABERNADIE (1927) para declarar que a lepra se tornou endêmica na Guiana desde o seculo XVII.

No fim do seculo XVIII foram trazidas para a Guiana lévas de colonos suiços e alsacianos, que foram mal sucedidas, e com a Revolução Francêsa essa colónia foi transformada em exilio de milhares de representantes da Politica, da Nobresa e do Cléro da França, tendo tambem êles fracassado como colonizadores. Durante o curto dominio português da Guiana (1809 a 1814) não se sabe si foram feitas outras tentativas de colonização do territorio.

Em 1828 *Mère* JAVOUHEY, fundadora e Superiora da *Congregation des Soeurs de Saint Joseph de Cluny*, que dirigia em *Mana* uma grande colónia agricola destinada a suprir as suas instituições religiosas, fundou, a 36 km.

da vila de *Mana*, a *Léproserie de l'Acarouany*, para nela isolar os seus escravos leprosos.

Em 1831, quando a Guiana tinha 23.000 habitantes, dos quais 19.300 escravos e 3.700 livres (F. DENIS), sem contar os indigenas, foi abolida a escravidão por lei francêsa de 4 de Maio. Nesse ano de 1831 a Guiana tinha, segundo F. DENIS, a área de 2.700 milhas geograficas quadradas, entre os rios *Oyapock* e *Maroni*.

Tendo em 1835 atingido um certo desenvolvimento o leprosario de *Acarouany*, o Governo fez transferir para êle todos os lazaros que se achavam no arquipélago de *Salut*. Nesse ano Madre JAVOUHEY, para incrementar a produção da sua colonia agricola de *Mana*, teve de mandar buscar em *Cayenne* 500 negros libertos, afeitos à agricultura.

Em 1852 o Governo da Metropole criou as penitenciarias da Guiana e em 1867 havia alí nada menos de 18.000 exilados.

Segundo COUDREAU, por ocasião da expulsão dos Jesuitas, em 1862, havia na Guiana 8.000 indios convertidos ao catolicismo e submissos.

Em 1891, no dia 11 de Maio, o Presidente SADY CARNOT aprovou um Decreto relativo ás medidas de profilaxia da lepra na Guiana, cujo Regulamento, baixado pelo *Arrêté* N.º 638 de 1892, pelo Governo dessa Colónia, ainda estava em vigôr em 1940. Tanto um como o outro desses documentos merecem especial estudo. Já os publiquei *in extenso*, no meu livro *"Frequencia e Prophylaxia da Lepra nas Guyanas e em Trinidad"* (1923), de paginas 21 a 42. Em 1897 LE JOLLEC disse que taes regulamentos *"sont restés lettre morte"*. E acrescentava que nesse ano havia no leprosario de *Acarouany* apenas 13 leprosos *"nombre tout à fait insignifiant par rapport à la quantité de personnes atteintes"*.

No começo deste seculo, em 1902, o Dr. PAIN, velho clinico em Caiena, estimava em 200 os leprosos desta cidade e em 350 o total deles para toda a colónia, dando uma incidência de 12 por 1.000. No mesmo ano CLARAC achava que a lepra fazia sensiveis progressos naquela capital, onde se acreditava, convictamente, afirma esse ilustre tropicalista, que o contagio dessa dermatose se dava pelo coito, pela lavagem comum das roupas e sobretudo nas escolas, pelo uso promiscuo das torneiras de agua como bebedouro. Já em 1902 o Dr. JOUVENCEAU considerava o leprosário de *Acarouany* como uma vergonha para a colónia e propunha a substituição das suas barracas (*carbets*) atuais por pavilhões de 8 a 10 leitos, espaçosos, com solo impermeabilizado, agua encanada e um quarto de banho e uma sala de curativos em cada pavilhão. Segundo êle *"Les malades seraient groupés par catégories"*,

o que significa grande coisa e teriam uma alimentação racional, preparada numa cozinha comum.

Em 1907 CLARAC estimava a incidencia da lepra entre 10 e 12 por 1.000, dando para a Guiana uma população de 30.000 almas. Quanto á expansão dessa dermatose, êle diz:

> *"Toutes les classes de la société sont atteintes, et la maladie paraît être nettement héréditaire dans plusieurs familles,"*

e informa que nas ruas de Caiena encontravam-se leprosos vendendo legumes, frutas, carne e outros generos alimenticios. Vê-se que CLARAC ora admitia o contagio, ora a hereditariedade na transmissão da lepra, tendo êle proprio afastado das escolas, em 1907, seis crianças, 5 por lepra declarada e uma por suspeição. Em 1902 já êle havia declarado que por causa da lepra tinha sido criado o cargo de médico-inspetor escolar.

Em 1910 A. GUILLON estimava entre 1.000 a 1.500 o total de leprosos da região de Caiena, que o Dr. HENRY achava exagerado. O Mestre JEANSELME (1912) achava que nada se fez para estancar a endemia leprosa ali.

Em 1914 foi criado o Instituto de Higiene em Caiena, sendo seu 1.º director o Dr. THÉZÉ. Este estabelecimento, desde a sua fundação até 1940, tem sido a unica instituição realmente eficiente no combate à lepra na Guiana.

No mesmo ano de 1914 o boletim da Academia de Medicina de Paris publicou o relatorio da Comissão por ela nomeada para dar parecer sobre a situação do problema da lepra na França e suas colónias, composta pelos seguintes grandes nomes da medicina francêsa: BALZER, BLANCHARD, GAUCHER, HALLOPEAU, ROUX, WIDAL e NETTER. O 8.º voto desse magnifico relatório está assim redigido:

> *"L' Academie ne saurait s'occuper de la prophylaxie de la lèpre en France sans insister auprès des pouvoirs publics sur la nécessité de prendre les mesures rigoureuses indispensables pour enrayer la diffusion de la lèpre dans les colonies et les pays de protectorat infiniment plus ménacés."*

Já em 1918 M. LEGER recomendava o dispensario como arma antileprosa, e dizia:

> *"Une prophylaxie de la lèpre n'a des chances de réussir que si elle répose sur des bases d'humanité et de justice, et si elle est appliquée avec douceur, avec méthode, avec persévérance."*

Em seu relatório de 1919 diz STÉVÉNEL, antigo director do leprosário de *Acarouany* :

> *"Pour de multiples raisons, on ne peut pas plus songer à isoler tous les lépreux de la colonie... Les pouvoirs publics se sont trompés s'ils ont cru avoir entravé la propagation de la lèpre à la Guyane, en séquestrant à la Léproserie de l'Acarouany quelques dizaines de malheureux alors que des milliers de lépreux exercent librement toutes sortes de métiers et disseminés dans toute la colonie..."*

Nesse relatório STÉVÉNEL exagerava dizendo que os leprosos *pululavam* na Guiana e cujo numero não se podia pretender fixar, nem mesmo aproximativamente. Em 1922, por ocasião da minha visita à Guiana, as autoridades sanitarias francêsas me convenceram que ali havia apenas 600 leprosos para os seus 40.000 habitantes, ou sejam 15 por 1.000. As organizações antileprosas que encontrei na Guiana em 1922 são as mesmas existentes em 1942, merecendo destaque os seus dois velhos leprosários, que, apesar de insignificantes, teem prestado tantos serviços áquela colónia.

Em interessante trabalho publicado em Maio de 1926, no *Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publique*, AUDIBERT informa que, para cerca de 45.000 habitantes, havia na Guiana 380 leprosos conhecidos, sendo 323 no elemento livre e 57 no elemento penal, e estimava o seu total em 550, ou sejam 12 ¼ por 1.000. Aqueles 380 leprosos se distribuiam assim: região de Caiena 221, região de Mana 14, Leprosário de *Acarouany* 88 e leprosário da ilha *Saint-Louis* do Maroni 57.

Quanto ás raças, eram :

Brancos	64 ou 16,8%
Negros ou mestiços	302 ou 79,4%
Arabes	11 ou 2,9%
Hindús	3 ou 0,7%
Total	380 ou 99,8%

Considerava AUDIBERT impossivel o recenseamento exacto dos leprosos da Guiana e dizia que a profilaxia da lepra era feita nos termos do Decreto de 11 de Maio de 1891, do Presidente CARNOT e do *Arrêté* de 28 de Julho de 1923 do Governo local. E informava que em *Acarouany* eram internados

os leprosos vagabundos e indigentes e em domicilio todos aqueles que podiam fazê-lo :

> *"Cet isolement doit s'effectuer à une distance de 2 km. au moins de Cayenne, et à un km. des bourgs... les enfants issus de lépreux internés à l'Acarouany sont séparés dès leur naissance, et elevés à l'hôpital hospice de Cayenne."*

LABERNADIE (1927) durante os 3 anos que dirigiu o Instituto de Higiene de Caiena conta ter reconhecido 217 leprosos, dos quais 196 mestiços, 15 brancos, 4 arabes e 2 asiaticos. Em 1925 foram fichados no Dispensario de Lepra desse Instituto 90 casos novos e tratados, regularmente, 371. No mesmo ano havia 80 leprosos entre os 4.000 condenados. A sua estimativa era de 900 leprosos para a Colônia, dando a incidencia de 30 por 1.000. LABERNADIE considerava os *"bagnes"* como focos de lepra.

HERMANT em 1931 estimava em 33 por 1.000 a incidencia da lepra na população civil (27.927). Eram 940 leprosos, além de 130 na população penal. Ele disse : *"La lèpre serait en progression sérieuse"* e apenas *"une cinquantaine de lépreux suivent un traitement régulier"*...

LÉPROSERIE DE L'ACAROUANY

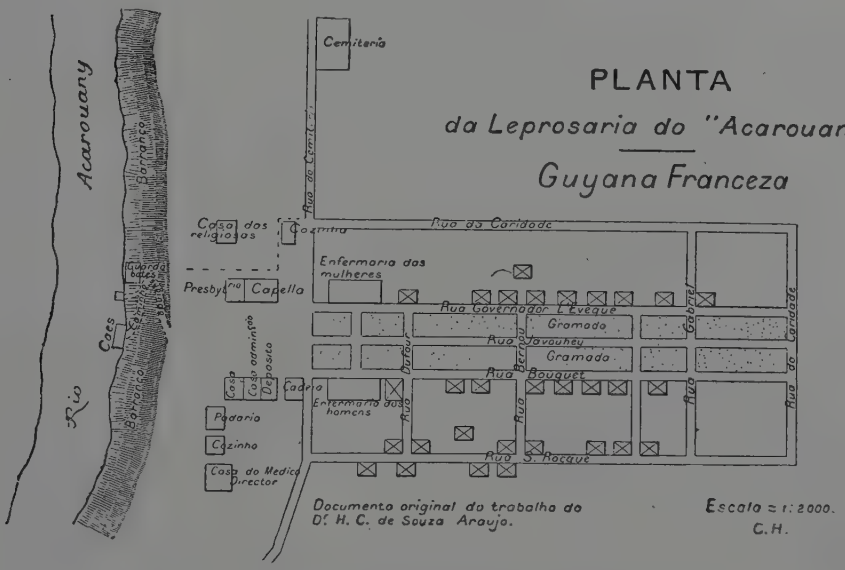
Lá pelo ano de 1820 Mère JAVOUHEY, fundadora e Superiora da *"Congrégation des Soeurs de Saint-Joseph de Cluny"*, criou, na margem esquerda do rio *Mana*, uma hora de navegação acima da sua fóz no Atlantico, uma colónia agrícola, com o fim de manter, com os seus produtos, uma instituição de caridade, utilizando néla escravos negros. Anos após tendo sido descobertos entre esses escravos alguns leprosos, Madre JAVOUHEY resolveu fundar para êles um asilo, 36 kms. acima da colónia de *Mana*, à margem do riacho *Acarouany*. Em 1828 foi esse asilo inaugurado com o nome de *"Léproserie de l'Acarouany."* Em 1835 tendo este estabelecimento atingido certo desenvolvimento, o Governo francês mandou transferir para êle os leprosos que se achavam no primitivo leprosário fundado em 1777 numa das ilhas do grupo de *Salut*, arquipelago no qual sómente em 1852 chegaram os primeiros *"forçats"*, em numero de 303, com os quais se iniciou a famosa penitenciaria.

O progresso do asilo de lazaros foi lento, pois, em 1897 abrigava apenas 13 desses doentes e 31 em 1902, quando o Dr. JOUVENCEAU reclamou para êle urgentes melhoramentos, que parece não foram realizados até 1916,

quando o Dr. THÉZÉ, fundador do Instituto de Higiene de Caiena, chamou-o de *"véritable tombeau"* e em 1917, quando abrigava 70 leprosos, MARCEL LÉGER, director do Serviço Sanitário, o classificava de *"trou infect"*. Em 1918, quando o asilo já tinha 75 internados, LÉGER insiste em condená-lo e dizendo que a sua substituição por coisa melhor *"a restée chose morte"*. De 1918 a 1921 o asilo abrigou, em média, 75 doentes.

Em 1922, por ocasião da minha visita à Guiana, havia em *Acarouany* 71 leprosos, assim classificados: Do sexo masculino 57 e do feminino 14; brancos 6, negros 38, mestiços 23 e hindús 4. Quanto à forma clínica eram: Lepra tuberculosa 17, L. anestésica 33 e L. mista 21.

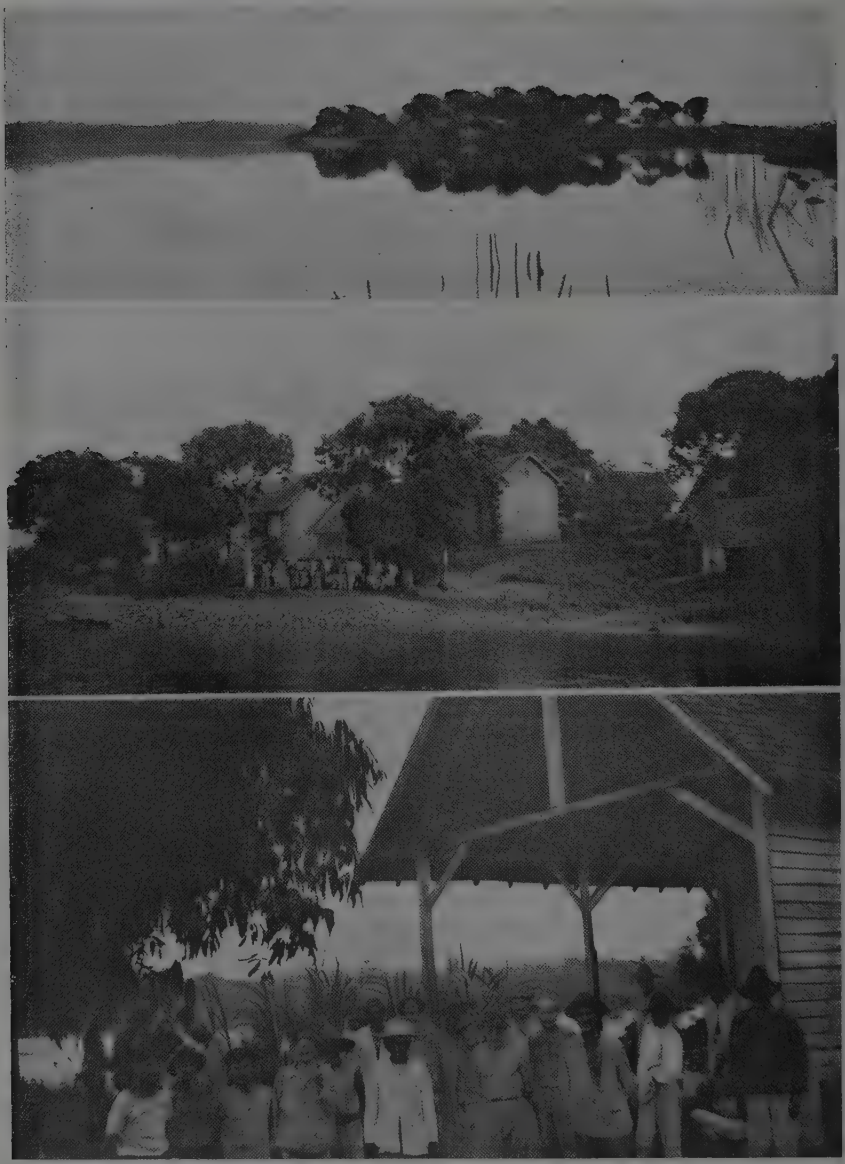
De 1925 a 1926 o asilo de Mère JAVOUHEY atingiu ao seu auge, abrigando 90 doentes. Em 1927 o Coronel Médico Dr. LABERNADIE se referindo ao leprosario de Acarouany diz: *"est une sort de camp de prisonniers peu vêtus, mal nourris, non soignés..."*



Clichê 1 — Guiana Francesa.

Por ocasião da minha visita o leprosário compreendia :

Uma zona limpa, séde da administração, como se vê na planta acima, composta de varios edificios, separada por uma barreira da zona dos enfermos, esta composta de 2 pavilhões-enfermarias, uma para cada sexo, e de



Clichê 2 — Guiana Francesa. *Léproserie de Saint-Louis*, no rio Maroni. Em cima a ilhota, sede do leprosário, e no centro e em baixo dois aspectos dêsse pequeno asilo para criminosos leprosos.

Fotos Dr. Souza-Araujo

30 e tantas casas de madeira, chamadas de *"carbets"*, destinadas à residencia individual de certos enfermos ou grupos de quatro deles.

Estas casas são separadas umas das outras por uma área regular de terreno que os doentes cultivam. *Acarouany* é uma colónia agrícola. Os doentes cultivam: caféeiros, coqueiros, cacaueiros, fruta-pão, mandioca, milho, legumes, etc, e criam aves. Disse-me o Dr. BESSE que eles chegam a vender para fóra os seus produtos.

O clima da região é considerado bom; a temperatura oscila entre 24° e 39° C. Ventos NE e NO. Brisa todo o ano, informa o Dr. BESSE.

A administração do leprosario consta de três irmãs de caridade, da Ordem de *Saint-Joseph de Cluny*, das quais uma ficou leprosa no fim d'alguns anos de serviço no leprosário, e dois enfermeiros, um homem e uma mulher, escolhidos entre os doentes válidos e habeis. Ha ainda um *"Surveillant militaire"* que dirige uma equipe de 25 condenados a trabalhos forçados, a qual faz tudo quanto carece a colónia: corte e beneficiamento de madeira, captação e condução de água, limpeza, etc.

Por *Arrêté* de 25 de Maio de 1935 o leprosário foi *suprimido por extinção*... dos doentes. Desde então a sua lotação vem reduzindo. Em 1940 havia em *Acarouany* apenas 36 leprosos enquanto que fóra êles *pululavam*. A sua extinção, antes de criada coisa melhor, foi um grave erro.

LÉPROSERIE SAINT-LOUIS

No ano de 1895 foi inaugurada a *"Léproserie Saint-Louis"*, numa ilhóta deste nome, que existe no rio Maroni. Os seus primeiros internados foram os leprosos remetidos da ilha *du Diable*, a menor das três que compõem o arquipelago de *Salut*. Esses doentes eram criminosos condenados ao degredo e chamados de *"forçats"*. Em 1897 êles atingiam a 24, em 1902 a 35, em 1913 a 52, em 1914 a 56 e em 1915 a 65. Dos 63 isolados em 1918 eram: *transportés* 21, *relégués* 22 e *libérés* 20.

Por ocasião da minha visita á Guiana procurei o Tenente Coronel Dr. CHARLES FAUCHERAU, medico-chefe da Comuna de *Saint-Laurent*, e que já havia trabalhado no melhor leprosário de *Madagascar*, com quem obtive permissão e todas as facilidades para visitar esse pequeno leprosário do *Maroni*. Ás 7 horas de 20 de Fevereiro de 1922 parti de *Saint-Laurent* em trem *Decauville*, do ramal do Acampamento de *Saint-Jean*, para a estação *Saint-Louis*, de onde eu iria á ilhóta desse nome, em visita ao asilo dos condenados leprosos. Uma hora depois encontrava-me com o Dr. BARBIER, 1.° Tenente-me-

dico do Sector de *Saint-Jean* e do aludido leprosário, com quem parti em bote para a ilhóta, que fica no meio do rio *Maroni*, cerca dum quilometro acima da cidade *Albina*, da *Guiana Holandêsa*. O local é bastante pitoresco e oferece magnifica vista para todos os lados. Recebeu-nos no desembarcadouro um grupo de leprosos. Nessa hora o pessoal da administração estava fazendo a distribuição da ração quotidiana. Naquele pequeno monte rochoso existiam 30 casinhas de pedra e cal e cobertura de taboinhas, todas sob um unico modelo, e com uma porta, sem janela, compreendendo uma só peça, com dois leitos. Aquilo era dormitório e cozinha ao mesmo tempo. Cada dois leprosos habitava uma dessas casinhas, tinha o seu fogão e recebia a ração em comum. À distância a ilhota se assemelhava a um oasis. O cliché N.º 2 dá uma idéia do estabelecimento.

Encontrei no pequeno leprosário 57 doentes, todos do sexo masculino, sendo: 17 *libérés*, 16 *transportés* de 1.ª categoria e 24 *relégués*. Eram franceses 52 e 5 árabes da *Algeria*. Examinei a sua maioria e assisti aos curativos que o enfermeiro fazia nalguns deles. Predominavam os casos lepromatosos, o que indica que devia existir maior número fóra, naturalmente os casos incipientes ou da forma nervosa. Todos se infectaram na *Guiana*, onde viviam de 14 a 20 anos.

Situação atual — Em documento datado de 31 de Dezembro de 1938 o Director Geral de Saude Publica da Guiana Francêsa, Tenente Coronel Bouron, gentilmente forneceu-me os seguintes dados :

> *"L' Institut d'Hygiène et de Prophylaxie de Cayenne a le controle technique de tout ce qui a trait à la lèpre en Guyane et Inini, sous l'autorité du Chef du Service de Santé.*
>
> *Le dépistage est assuré dans les salles de consultation, au cours de l'inspection des écoles, des séances de vaccination, par les Médecins et dans les familles par les infirmières visiteuses. Le total des hanséniens connus atteignait au 21 Décembre 1936: 437 appartenant à la population libre (29.182 habitants) et 90 appartenant à l'élément pénal. A côté de ces cas confirmés, il y a lieu, en outre, de mentionner: 118 suspects maintenus en surveillance dans l'élément libre et 9 parmi les condamnés. La Guyane possède pour l'isolement des lépreux deux établissements: la vieille Léproserie de l'Acarouany pour les autochtones et la Léproserie de Saint-Louis pour l'élément pénal. 49 impotents résident encore dans la première; mais les nouveaux malades n'y sont plus envoyés. Ils sont isolés à domicile ou dans un service de léprologie annexé à l'Hôpital*

Hospice Civil et dont les cases rudimentaires doivent être remplacées par une construction nouvelle qui pourra recevoir une vingtaine de malades. Une école de plein air pour les enfants lépreux, dirigée par un instituteur atteint lui-même, a été créée en 1936.

Grâce à une propagande active, la lèpre perd peu à peu son caractère de maladie honteuse.

Aux chiffres précédemment donnés, il faut adjoindre les nouveaux cas reconnus depuis le Ier Janvier 1938: *population libre* 65 *et élément pénal* 31."

Em resumo vê-se que a 1 de Janeiro de 1938 havia na Guiana 623 leprosos e 127 "suspeitos", perfazendo o total de 750.

Em artigo publicado em Abril de 1939 E. Vogel e M. Riou, tratando da lepra na Guiana Francêsa, informam :

"*Le dépistage a donné en* 1937: 118 *nouveaux malades* (92 *dans lo population libre et* 26 *dans l'élément pénal*).

Le total des lépreux recensés est de 609 *à la fin de l'année;* 449 *malades ont suivi un traitement régulier soit à l'Institut d'Hygiène, soit à l'hospice civil de Cayenne.*"

Para a mesma data o total destes autores é inferior ao de Bouron.

Em começo de 1940 o Medico Comandante H. Floch publicou, sob o titulo : "*Sur l'endemie lépreuse en Guyane*", os seguintes interessantes informes: que a lepra é a doença predominante na patologia da Guiana e que o Instituto de Higiene de Caiena é o centro da sua profilaxia. O autor fazendo uma revisão das fichas desse Instituto obteve, para 1.º de Janeiro de 1940:

Leprosos vivos conhecidos	841	
Leprosos classificados como "desaparecidos"	102	943
Doentes suspeitos de lepra	275	
Doentes suspeitos "à surveiller"	404	679
Total		1.622

Diz o autor que muitos leprosos que não compareciam ha muito tempo no Instituto de Higiene foram transferidos para a classe "*à surveiller*".

Em 31 de Dezembro de 1938 havia 677 leprosos conhecidos, dos quais 569 na população livre e 108 no elemento penal, e no correr de 1939 foram fichados 200 casos novos, sendo 163 e 37, respectivamente. Dos fichados em 1939 predominavam as crianças (55 %). Essas parcelas dão o total de 877, inferior ao da revisão acima referida. Dos 877 eram creoulos livres 729, dos quais

436 do sexo masculino e 299 do feminino, dando a relação aproximada de 3 homens para 2 mulheres.

Quanto à idade, esses 729 doentes se distribuiam como se segue:

0 a 5 anos ..	32		Os 145 condenados leprosos eram adultos, predominando os do grupo entre 41 a 60 anos de idade.
6 a 10 anos ..	124		
11 a 15 anos ..	137		
16 a 20 anos ..	67		
	360	ou cerca de 50 %.	
21 a 40 anos ..	188		
41 a 60 anos ..	125		
Mais de 60 anos	56	369.	

Havia doentes de todas as profissões ou ocupações e do total 62 % eram de Caiena, 57 estavam no Asilo *Saint-Louis* e 42 no leprosário de *Acarouany*.

No começo de 1940 foram excluidas das escolas 214 crianças (132 meninos e 82 meninas), perfazendo com elas o total de 478 as matriculadas no Instituto de Higiene, por serem leprosas ou suspeitas. Baseado nesses dados o Dr. FLOCH chega à seguinte conclusão :

> *"L'endemie lépreuse est certainement en période d'ativité croissante en Guyane; le nombre toujours plus grand des lépreux connus ne provient pas seulement du meilleur dépistage".*

Para finalisar este capitulo achei adequado resumir um artigo do Prof. CHARLES ACHARD, enviado em missão especial à Guiana Francêsa, e publicado em Fevereiro de 1940. Tal artigo representa a "última palavra" sôbre a situação do problema da lepra naquela colónia.

O Prof. ACHARD informa que a Guiana tem cerca de 90.000 km2 de superficie e apenas 37.900 habitantes, dos quais 12.930 em Caiena e do total 4 a 5 mil são estrangeiros. Os seguintes pontos desse trabalho merecem destaque :

1 — Apesar de ser compulsoria, é raramente feita a notificação de casos de lepra. 2 — Apesar das interdições, em leis e regulamentos, veem-se nos mercados leprosos manipulando e vendendo generos alimenticios.

3 — Como as crianças leprosas são excluidas das escolas publicas e particulares, reclama a criação de escolas especiais para as 200 crianças leprosas de Caiena. 4 — Quanto à estatística, admite a de FLOCH.

5 — Afirma : *"Il existe en Guyane plusieurs léproseries organisées suivant le type général des villages de lépreux de nos autres colonies".*

Esta afirmativa não corresponde à realidade.

6 — Referindo-se aos leprosários primitivos, de *Acarouany* e *Saint-Louis,* diz que no Hospital-Hospice Civil de Caiena existe uma secção de lepra, cuja instalação material é muito precária e onde *"l'isolement y est assez illusoire."* 7 — Refere-se a um novo leprosário *a ser criado,* no qual deve haver uma secção para pensionistas, jardins, campos de desportos, agricultura e pecuaria (para dar ocupação e proventos aos enfermos), biblioteca, cinema, T.S.F. e um medico residente, além dos enfermeiros e enfermeiras, que poderiam ser religiosos.

8 — Proteção à descendencia dos leprosos. 9 — Falando sôbre tratamento anti-leprótico diz que no leprosário de Georgetown, na Guiana Inglêsa, déram alta a um grande numero de leprosos (*un certain nombre sont rendu à la liberté*) e acrescenta :

"Il faudrait, pour imiter cet exemple, des garanties sérieuses". E' curiosa esta exigencia do Prof. ACHARD para dar liberdade condicional (*parole*) aos leprosos da Guiana Francêsa, onde só não estão completamente livres os leprosos mutilados ou cégos de *Acarouany* ou os leprosos criminosos do leprosário-penitenciária do rio Maroni.

Sôbre a localização do novo leprosário projetado, ACHARD aprova a séde escolhida pelo corpo medico da Guiana : *"Roches-de-Kourou",* situada sôbre *"une pointe rocheuse",* à borda do mar, defronte do arquipelago de *Salut.* ACHARD informa:

> *"Le site est fort beau. le vent du large souffle presque constamment et les nuits y sont fraiches..."*

Mas ninguem vive só de brisa. Sôbre um rochedo não se póde ter agricultura, pecuaria, e *"les jardins d'agrément"!* que ele julga necessarios a um leprosário moderno, do tipo colônia.

A obra planejada foi orçada em 7.100.000 de francos, e ACHARD diz :

> *"Cette installation est aujourd'hui chose decidée."*

Pobre França! depois da sua submissão ao *nazismo* não fará mais nada...

Queira Deus que o Governo local possa conservar os tão malsinados e primitivos leprosarios de *Acarouany* e da ilhota de *Saint-Louis du Maroni.*

(Trabalho escrito em 1942).

Aditamento — Em seu relatório de 1944, o Comandante HERVÉ FLOCH, na qualidade de Director do *Institut Pasteur* da Guiana Francêsa, dá 678 casos novos de lepra descobertos naquela colónia de 1939 a 1944, inclusive, dando a média anual de 113. Esse total, distribuido por grupo de idades deu, aproximadamente: 0 a 5 anos 9%; de 6 a 10, 28%; de 11 a 15, 14%; de 16 a 25, 17%; de 25 a 50, 21%; e acima de 50 anos, 11%. FLOCH conclue, baseado nestes dados, *"que l'activité de l'endémie est loin de diminuer"*.

No Dispensário-Escola "Prof. MARCHOUX", aberto em 1941, em Caiena, a média de frequência dos infantes leprosos, nesses últimos três anos, foi de 48. FLOCH dá o seguinte resumo sôbre a situação da endemia leprosa naquela Colónia: *"Au 31 décembre 1944, il y avait*: 1.366 *lépreux dont* 1.105 *étaient vivants;* 103 *lépreux portés "disparus"; 494 "suspects"; 557 "à surveiller"*.

No ano de 1944 dêsse avultado total apenas 258 seguiram um tratamento mais ou menos regular. A *Léproserie de l'Acarouany* foi reaberta em virtude de não ter sido fundada a *"Colonie Agricole aux Roches de Kourou"*.

BIBLIOGRAFIA

DENIS, FERDINAND

1866. Brésil, Colombie et Guyanes, p. 23.
Edição Firmin Ditot, Paris.

COUDREAU, HENRI

1893. Chez nos Indies. Vol. de 614 pp. Hachette & Cie. Paris.

CLARAC

1907. Hygiène de la Guyane Française. Lèpre, p. 380. *In* Traité d'Hygiène de Brouardel et Mosny, Vol. XI, Ed. Baillière, Paris.

LABERNADIE, V.

1927. La lèpre en Guyane Française.
Bull. Soc. Path. exotique, T. 20 pp. 306, 489, 623 et 771.

SOUZA-ARAUJO, H. C. DE

1923. Frequencia e prophylaxia da lepra nas Guyanas e em Trinidad. *In* Boletim Sanitario, n.° 5, Dez. 1923.

SOUZA-ARAUJO, H. C. DE

1924. Fréquence et prophylaxie de la lépre dans les Guyanes et à la Trinité.
Rapport de la IIIe. Conf. Intern. de la Lèpre, pp. 400-436.

CLARAC

1902. La Lèpre dans la Guyane Française.
Annales d'Hhygiene et de Méd. Coloniales, pp. 76-68.

LE JOLLEC

1899. La lépre à la Guyanne Française (Rapport annuel 1897) d'Hygiène et de Méd. Coloniales, p. 53.

CLARAC

1907. La Lèpre à la Guyane.
Annales d'Hygiène et de Med. Coloniales, pp. 76-88.

GUILLON, A.

1910. Quelques notes sur la lèpre en Guyane Française.
Le Caducée, n.° 19, 1-10-1910, p. 258.

JEANSELME, ED.

1912. Lèpre, *in* Traité d'Hygiène de Brouardel & Mosny. Vol. 18, pp. 1-95.

LEGER, MARCEL

1918. La question de la lèpre à la Guyane Française dans l'élément Penal. Bull. Soc. Path. exot., T. 11, pp. 793-99.

STÉVÉNEL

1919. La lèpre en Guyane.
Journal Officiel, n.° 1, Cayenne, 1919.

AUDIBERT

1926. La lèpre dans les colonies françaises. Sa Prophylaxie et son traitement. Bull. Office Intern. d'Hygiène Publique, T. 18, pp. 521-543.

HERMANT

1931. Les Maladies transmissibles observées dans les Colonies Françaises, etc., Ann. Méd. & Pharmacie Coloniales, 5, p.-132.

BOURON, LT. CEL.

1938. Rapport epistolaire du 31 décembre, 1938.

VOGEL, E. ET RIOU, M.

1939. Les maladies épidémiques, endémiques et sociales dans les colonies françaises. Ann. Méd. et Pharm. Coloniales, T. 37, Suppl., p. 534.

FLOCH, H.

1940. Sur l'endémie lépreuse en Guyane.
Bull. Soc. Path. exotique, T. 33, n.º 5 pp. 310-315.

ACHARD, CH.

1940. Mission en Guyane.
Rev. du Paludisme et Méd. Trop., A. 2, n.º 8, pp. 51-55.

FLOCH, HERVÉ

1944. Lèpre, Titre IV, pp. 24-31, Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et du Territoire de l'Inini, Cayenne, 1945.

1946
IMPRENSA NACIONAL
RIO DE JANEIRO — BRASIL